

(19) 世界知的所有權機關  
國際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 3 月 11 日 (11.03.2004)

(10) 国際公開番号  
**WO 2004/020434 A1**

**(51) 國際特許分類<sup>7</sup>:** **C07D 401/12,**  
401/14, 403/12, 405/14, 409/14, A61K 31/4439, 31/4545,  
31/496, 31/506, 31/5377, A61P 9/10, 17/06, 19/02, 27/02,  
29/00, 35/00, 35/04, 43/00

県 牛久市 田宮3丁目 10-7-512 Ibaraki (JP). 鎌田 淳一 (KAMATA, Junichi) [JP/JP]; 〒305-0003 茨城県 つくば市 桜1丁目 13-9-405 Ibaraki (JP). 福田 吉男 (FUKUDA, Yoshio) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つくば市 松代2丁目 25-3-403 Ibaraki (JP).

(21) 國際出願番号: PCT/JP2003/010964

(22) 國際出願日: 2003 年 8 月 28 日 (28.08.2003)

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA, Yoshiki et al.);  
〒104-0061 東京都 中央区 銀座一丁目10番6号 銀座  
ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-253123 2002年8月30日 (30.08.2002) JP  
60/464,690 2003年4月22日 (22.04.2003) US

**(81) 指定国 (国内):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

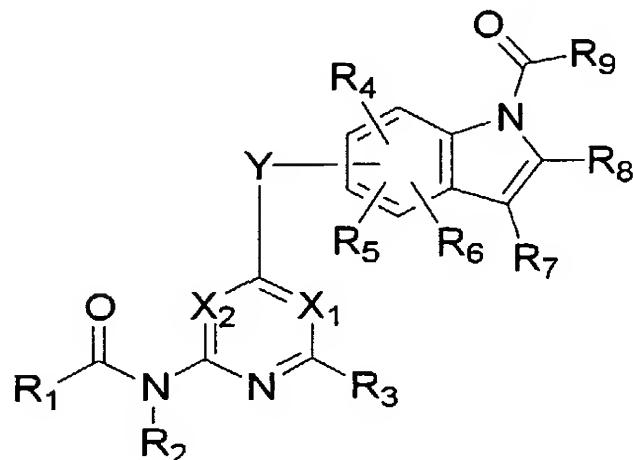
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鶴岡 明彦 (TSURUOKA, Akihiko) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城県つくば市 吾妻3丁目19-1, 2-203 Ibaraki (JP). 松嶋 知広 (MATSUSHIMA, Tomohiro) [JP/JP]; 〒300-1237 茨城県 牛久市 田宮2丁目10-2 Ibaraki (JP). 松倉 正幸 (MATSUKURA, Masayuki) [JP/JP]; 〒300-2635 茨城県 つくば市 東光台2丁目9-10 Ibaraki (JP). 宮崎 和城 (MIYAZAKI, Kazuki) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県 つくば市 稲荷前9-7-211 Ibaraki (JP). 高橋 恵子 (TAKAHASHI, Keiko) [JP/JP]; 〒300-1237 茨城

添付公開書類：  
一 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

**(54) Title:** AZAARENE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 含窒素芳香環誘導体

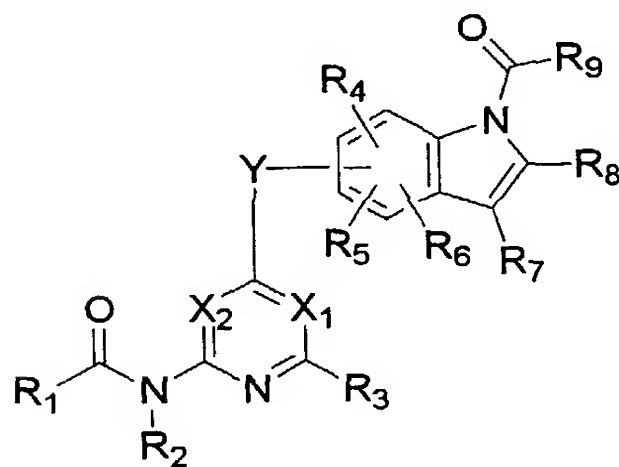


**(57) Abstract:** Compounds represented by the following general formula, salts thereof, or hydrates of both: wherein  $X_1$  is nitrogen or a group represented by the general formula:  $-CR_{10}=$ ;  $X_2$  is nitrogen or a group represented by the general formula:  $-CR_{11}=$ ; Y is oxygen or the like;  $R_1$  is  $C_{1-6}$  alkoxy, optionally substituted  $C_{6-10}$  aryloxy, a group represented by the general formula:  $-NR_{12a}R_{12b}$ , or the like;  $R_2$  is hydrogen, optionally substituted  $C_{1-6}$  alkyl, or the like;  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$ , and  $R_{11}$  are each independently hydrogen, halogeno, optionally substituted  $C_{1-6}$  alkyl, or the like;  $R_9$  is a group represented by the general formula:  $-NR_{16a}R_{16b}$ , or the like; and  $R_{12a}$ ,  $R_{12b}$ ,  $R_{16a}$ , and  $R_{16b}$  are each independently hydrogen, optionally substituted  $C_{1-6}$  alkyl, or the like.



(57) 要約:

一般式



[式中、 $X_1$ は窒素原子または式 $-CR_{10}=$ で表される基を意味する； $X_2$ は窒素原子または式 $-CR_{11}=$ で表される基を意味する； $Y$ は酸素原子などを意味する； $R_1$ は $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有してもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ基、式 $-NR_{12a}R_{12b}$ で表される基などを意味する； $R_2$ は水素原子、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基などを意味する； $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_{10}$ および $R_{11}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基などを意味する； $R_9$ は式 $-NR_{16a}R_{16b}$ で表される基などを意味する； $R_{12a}$ 、 $R_{12b}$ 、 $R_{16a}$ および $R_{16b}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基などを意味する。] で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。



## 明細書

## 含窒素芳香環誘導体

## 技術分野

[0001]

- 5       本発明は、血管新生の異常増殖を伴う各種疾患に対する予防および治療に有効な新規化合物、およびかかる新規化合物を含有してなる血管新生阻害剤、抗腫瘍剤などの医薬組成物に関する。

## 背景技術

[0002]

- 10       血管新生は胎児期の血管樹形成や各臓器の形態的、機能的発達時に不可欠な生物学的現象である。新生血管は内皮細胞の遊走、増殖、管腔形成などの複数の過程を経て構築され、その過程にはマスト細胞、リンパ球、間質細胞などの関与も重要であることが報告されている（非特許文献1）。

[0003]

- 15       生体内における血管新生刺激因子は複数同定されており、特に血管内皮細胞増殖因子（V a s c u l a r   E n d o t h e l i a l   G r o w t h   F a c t o r, 以下VEGFと略す）ならびに繊維芽細胞増殖因子（F i b r o b l a s t   G r o w t h   F a c t o r, 以下FGFと略す）は血管新生を亢進することが報告されている（非特許文献2および3）。

- 20       [0004]

- 成熟個体では創傷治癒時あるいは女性性周期において生理的に血管が新生されるが、成熟個体における血管新生の病的増加は様々な疾患の発症あるいは進行過程に関与していることが知られている。具体的には癌、リウマチ性関節炎、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性網膜症、血管腫、乾癬などが血管新生の異常を伴う疾患としてあげられる（非特許文献4）。特に固形癌の増殖は血管新生に依存する事が報告されており、血管新生阻害剤が難治性固形癌に対する新しい治療薬に
- 25

なると期待されている（非特許文献5）。

[0005]

置換インドールが結合した6員環含窒素芳香族化合物に関する先行技術として、特許文献1および2がある。

5 [0006]

特許文献1には、選択的チロシンキナーゼ阻害に基づきVEGF刺激による血管新生を抑制するインドール誘導体が記載されているが、阻害作用に関する薬理試験結果は開示されていない。特許文献2には、4位に酸素原子を介してインドール環が結合したピリジン誘導体が記載されているが、本発明による化合物はもちろんのこと、FGF刺激による血管新生に対する阻害作用は開示されていない。

[0007]

[特許文献1] 国際公開第02/16348号パンフレット

[特許文献2] 国際公開第02/32872号パンフレット

[非特許文献1] J. Biol. Chem., 267, 10931, 1992

15 [非特許文献2] Endocrinology, 133, 848, 1993

[非特許文献3] Biochem. Biophys. Res. Commun., 147, 876, 1987

[非特許文献4] N. Engl. J. Med., 333, 1757, 1995

[非特許文献5] J. Natl. Cancer Inst., 82, 4, 1990

#### 発明の開示

20 [0008]

本発明の目的は、(1) 生体内における主要血管新生因子であるVEGFならびにFGFにより誘導される血管新生の双方を強力に抑制することにより抗腫瘍活性を示し、(2) 物性、体内動態、安全性においても医薬としての資質に優れた有用性を示し、(3) 血管新生の異常増殖を伴う各種疾患の改善、予防および治療に有用である、血管新生阻害化合物を探索し見出すことにある。

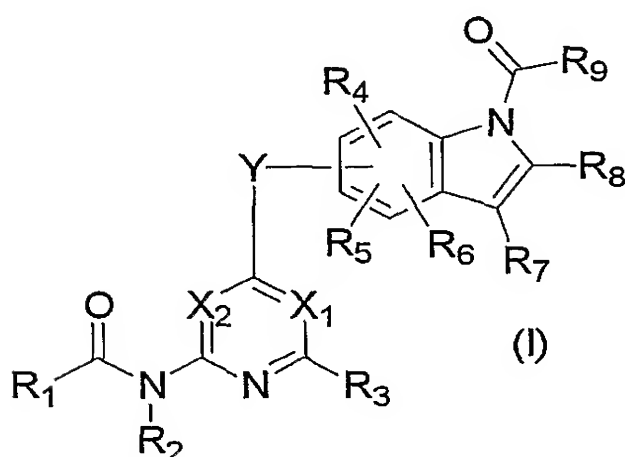
[0009]

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記一般式（I）で表される新規なピリジン誘導体およびピリミジン誘導体もしくはその塩またはそれらの水和物を合成することに成功するとともに、これらの化合物もしくはその塩またはそれらの水和物が優れた血管新生阻害作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

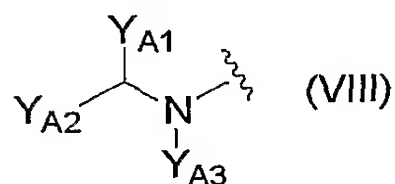
[0010]

すなわち、本発明は

< 1 >一般式

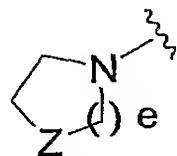


- 10   〔式中、 $X_1$ は窒素原子または式 $-CR_{10}=$ で表される基を意味する；  
 $X_2$ は窒素原子または式 $-CR_{11}=$ で表される基を意味する；ただし、 $X_1$ および  
 $X_2$ は同時に窒素原子を表さない；  
 $Y$ は酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式 $-NR_Y-$ （ $R_Y$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；  
 15    $R_1$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい  
 $C_{6-10}$ アリールオキシ基、式 $-NR_{12a}R_{12b}$ で表される基、式

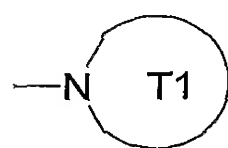


- 20   〔式中、 $Y_{A1}$ および $Y_{A2}$ はそれぞれ独立して式 $-A_{10}-A_{11}-A_{12}$ 〔 $A_{10}$ は単  
 結合または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $A_{11}$ は単  
 結合、酸素原子、カルボニル基またはスルホニル基を意味する； $A_{12}$ は水素原子、  
 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアル

キル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、式 $-NR_{A10}R_{A11}$ 、式 $-OR_{A12}$  ( $R_{A10}$ 、 $R_{A11}$ および $R_{A12}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。) で表される基または式



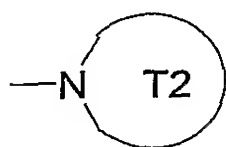
- 5 (式中、 $e$ は1または2を意味する； $Z$ は酸素原子、式 $-CR_{X7}R_{X8}$ —または式 $-NR_{X9}$ —で表される基を意味する； $R_{X7}$ 、 $R_{X8}$ および $R_{X9}$ はそれぞれ独立して水素原子、水酸基または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基を意味する； $Y_{A3}$ は水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基または式



- 10 (式中、 $T1$ は置換基を有していてもよく、環内に $X$ を有していてもよい5～10員芳香族ヘテロ環または置換基を有していてもよく、環内に $X$ を有していてもよい3～10員ヘテロ環を意味する。) で表される基を意味する；

- 15  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_{10}$ および $R_{11}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、式 $-CO-R_{13}$ で表される基、式 $-NR_{14}-CO-R_{13}$ で表される基、式 $-SO_2-R_{15}$ で表される基、式 $-NR_{14}-SO_2-R_{15}$ で表される基または式 $-NR_{16a}R_{16b}$ で表される基を意味する；

20  $R_9$ は式 $-NR_{16a}R_{16b}$ で表される基または式

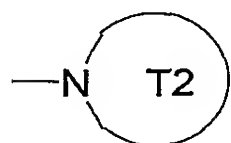


( $T2$ は置換基を有していてもよい5～10員芳香族ヘテロ環または置換基を有

していてもよい3～10員ヘテロ環を意味する。) で表される基を意味する；

$R_{12a}$  および  $R_{12b}$  はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環式基または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基を意味する；

$R_{13}$  は水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環式基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリールオキシ基、式  $-N(R_{12a}R_{12b})$  で表される基または式



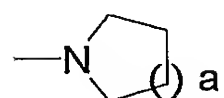
(T2は置換基を有していてもよい5～10員芳香族ヘテロ環または置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環を意味する。) で表される基を意味する；

$R_2$  および  $R_{14}$  はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基または式  $-CO-R_{13}$  で表される基を意味する；

$R_{15}$  は置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環式基を意味する；

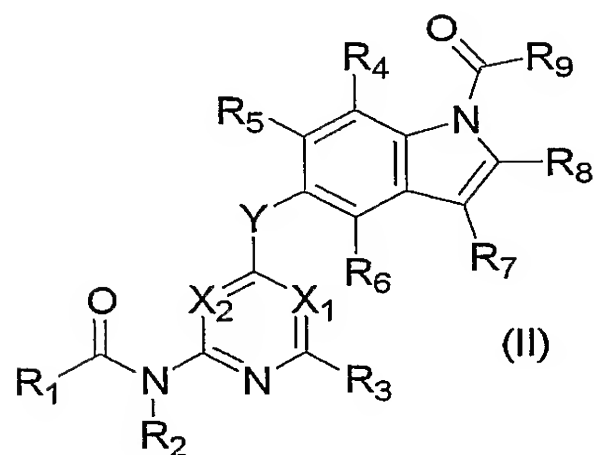
$R_{16a}$  および  $R_{16b}$  はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5  
5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10員ヘテロ環式基または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基を意味する；

Xは酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基、式  $-CR_{X1}R_{X2}-$  で表される基または式  $-NR_{X3}-$  で表される基を意味する； $R_{X1}$ 、 $R_{X2}$  および  $R_{X3}$  はそれぞれ独立して水素原子または式  $-A_1-A_2-A_3$  [ $A_1$  および  $A_2$  はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基またはカルボ  
10ニル基を意味する； $A_3$  は水素原子、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、式  $-NR_{A1}R_{A2}$ 、式  $-OR_{A3}$  ( $R_{A1}$ 、 $R_{A2}$  および  $R_{A3}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基または置換基を有していてもよい式



15 (式中、 $a$  は 1 または 2 を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基を意味する。] で表される化合物 (ただし、N1-シクロプロピル-5-((2-(((2-クロロエチルアミノ)カルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドは除く) もしくはその塩またはそれらの水和物；

20 < 2 > 一般式



〔式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ および $R_9$ は前記<1>記載の $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ および $R_9$ と同意義を意味する〕で表される化合物（ただし、N1-シクロプロピル-5-((2-((2-クロロエチルアミノ)カルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドは除く)もしくはその塩またはそれらの水和物;

<3>  $Y$ が酸素原子、式 $-NH-$ で表される基または式 $-N(CH_3)-$ で表される基である<1>または<2>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

<4>  $Y$ が酸素原子である<1>または<2>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

<5>  $X_1$ および $X_2$ のいずれか一方が式 $-CH=$ で表される基であり、他方が窒素原子である<1>~<4>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

<6>  $X_1$ および $X_2$ がともに式 $-CH=$ で表される基である<1>~<4>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

<7>  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ および $R_8$ が水素原子であり、 $R_7$ が水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基である<1>~<6>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

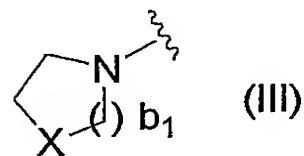
<8>  $R_9$ が式 $-NHR_{17}$ （式中、 $R_{17}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基または置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基を意味する。）で表される基である<1>~<7>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

<9>  $R_9$ が式 $-NR_{18a}R_{18b}$ （式中、 $R_{18a}$ および $R_{18b}$ はそれぞれ独立して $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表される基である<1>~<7>いずれか1



記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 1 0 >  $R_9$ が式



(式中、 $b_1$ は1または2を意味する；Xは前記< 1 >記載のXと同意義を意味する。)で表される基である< 1 >～< 7 >いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 1 1 >  $R_9$ が式 $-NHR_{19}$  (式中、 $R_{19}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基を意味する。)で表される基である< 1 >～< 7 >いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

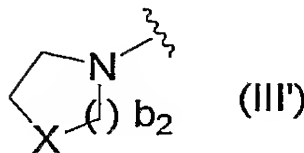
< 1 2 >  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ および $R_8$ がすべて水素原子である< 1 >～< 1 1 >いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 1 3 >  $R_2$ が水素原子である< 1 >～< 1 2 >いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 1 4 >  $R_9$ が式 $-NHR_{20}$  (式中、 $R_{20}$ はメチル基、エチル基またはシクロプロピル基を意味する。)で表される基である< 1 >～< 1 3 >いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

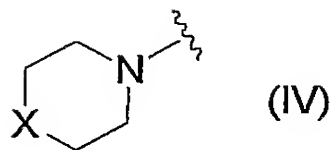
< 1 5 >  $R_9$ が式 $-NH(CH_3)$ で表される基である< 1 >～< 1 3 >いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 1 6 >  $R_1$ が、置換基を有していてもよい式



(式中、 $b_2$ は0、1または2を意味する；Xは前記< 1 >記載のXと同意義を意味する。)で表される基である< 1 >～< 1 5 >いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

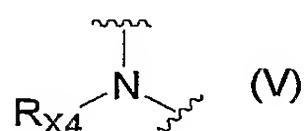
< 1 7 >  $R_1$ が式



(式中、Xは前記< 1 >記載のXと同意義を意味する。)で表される基である< 1 > ~ < 1 6 >いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

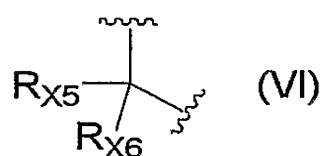
5 < 1 8 > 式 (I V) において、Xが酸素原子である< 1 7 >記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 1 9 > 式 (I V) において、Xが式

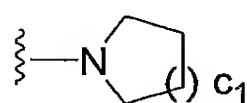


10 {式中、 $R_{X4}$ は水素原子または式 $-A_4-A_5-A_6$  [ $A_4$ および $A_5$ はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基またはカルボニル基を意味する； $A_6$ は水素原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、式 $-NR_{A4}R_{A5}$ 、式 $-OR_{A6}$  ( $R_{A4}$ 、 $R_{A5}$ および $R_{A6}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基を意味する。} で表される基である< 1 7 >記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

15 < 2 0 > 式 (I V) において、Xが式



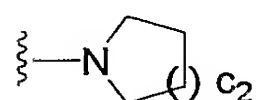
20 {式中、 $R_{X5}$ および $R_{X6}$ はそれぞれ独立して水素原子または式 $-A_7-A_8-A_9$  [ $A_7$ および $A_8$ はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基またはカルボニル基を意味する； $A_9$ は水素原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、式 $-NR_{A7}R_{A8}$ 、式 $-OR_{A9}$  ( $R_{A7}$ 、 $R_{A8}$ および $R_{A9}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基または式



(式中、 $c_1$ は0、1または2を意味する。)で表される基を意味する。]で表される基を意味する。}で表される基である<17>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

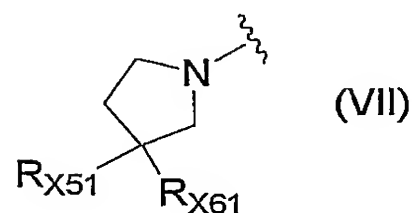
5 < 2 1 > 式 ( V I ) において、 $R_{X5}$  および  $R_{X6}$  のいずれか一方が水酸基であり、他方が水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基である < 2 0 > 記載の化合物もしくははその塩またはそれらの水和物；

< 2 2 > 式 (V I) において、 $R_{x_5}$  および  $R_{x_6}$  のいずれか一方が水素原子であり、他方が式

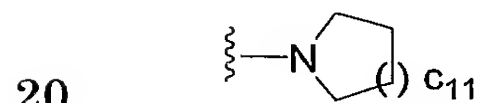


10 (式中、 $c_2$ は1または2を意味する。)で表される基である<20>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

$\langle 2 \ 3 \rangle$   $R_1$  が式



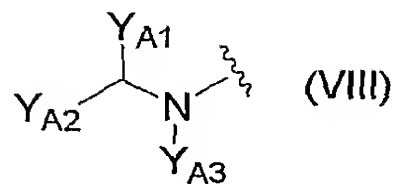
15 {式中、 $R_{X51}$ および $R_{X61}$ はそれぞれ独立して水素原子または式 $-A_{71}-A_{81}-A_{91}$  [ $A_{71}$ および $A_{81}$ はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基またはカルボニル基を意味する； $A_{91}$ は水素原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、式 $-NR_{A71}R_{A81}$ 、式 $-OR_{A91}$  ( $R_{A71}$ 、 $R_{A81}$ および $R_{A91}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基または式



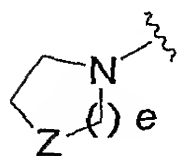
(式中、 $c_{11}$ は0、1または2を意味する。)で表される基を意味する。]で表される基を意味する。}で表される基である $\langle 1 \rangle \sim \langle 16 \rangle$ いずれか1記載の化合

物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 2 4 >  $R_1$  が式

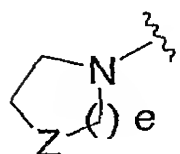


- 5 {式中、 $Y_{A1}$  および  $Y_{A2}$  はそれぞれ独立して式  $-A_{10}-A_{11}-A_{12}$  [ $A_{10}$  は単結合または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する； $A_{11}$  は単結合、酸素原子、カルボニル基またはスルホニル基を意味する； $A_{12}$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロアリール基、式  $-NR_{A10}R_{A11}$ 、式  $-OR_{A12}$  ( $R_{A10}$ 、 $R_{A11}$  および  $R_{A12}$  はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。) で表される基または式
- 10



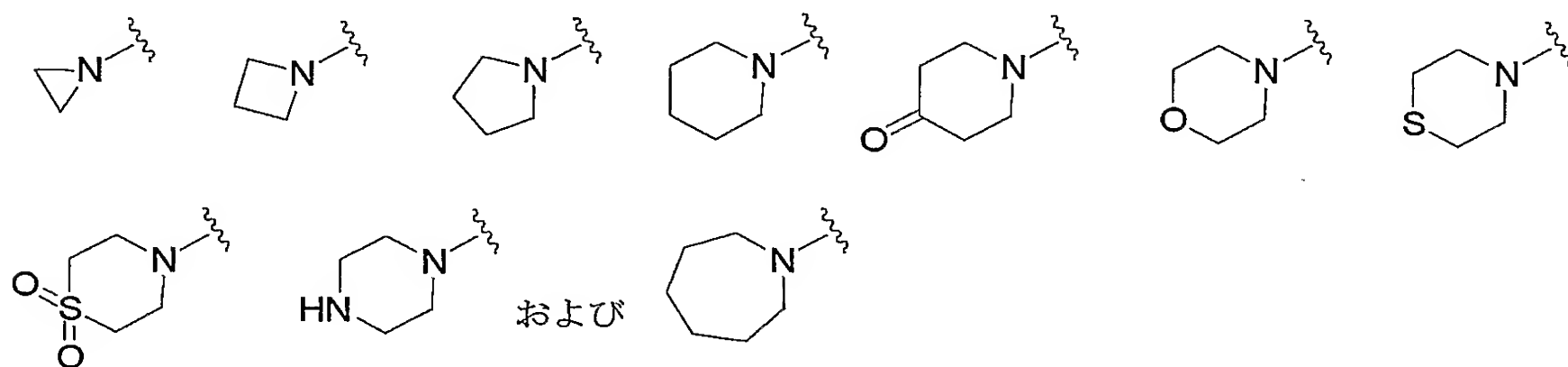
- (式中、 $e$  は 1 または 2 を意味する； $Z$  は酸素原子、式  $-CR_{x7}R_{x8}-$  または式  $-NR_{x9}-$  で表される基を意味する； $R_{x7}$ 、 $R_{x8}$  および  $R_{x9}$  はそれぞれ独立して水素原子、水酸基または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。]
- 15 { で表される基を意味する； $Y_{A3}$  は水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。} で表される基である < 1 > ~ < 1 5 > いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

- < 2 5 > 式 (V I I I) において、 $Y_{A1}$  および  $Y_{A2}$  のいずれか一方が水素原子であり、他方が式  $-(CH_2)_2-A_{13}-A_{14}$  [ $A_{13}$  は単結合、カルボニル基またはスルホニル基を意味する； $A_{14}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基、式  $-NR_{A13}R_{A14}$  ( $R_{A13}$  および  $R_{A14}$  はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。) で表される基または式
- 20



(式中、e および Z は前記< 2 4 >に記載の e および Z と同意義を意味する。)を意味する。] で表される基を意味する。} で表される基であり、 $Y_{A3}$ が水素原子である< 2 4 >記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

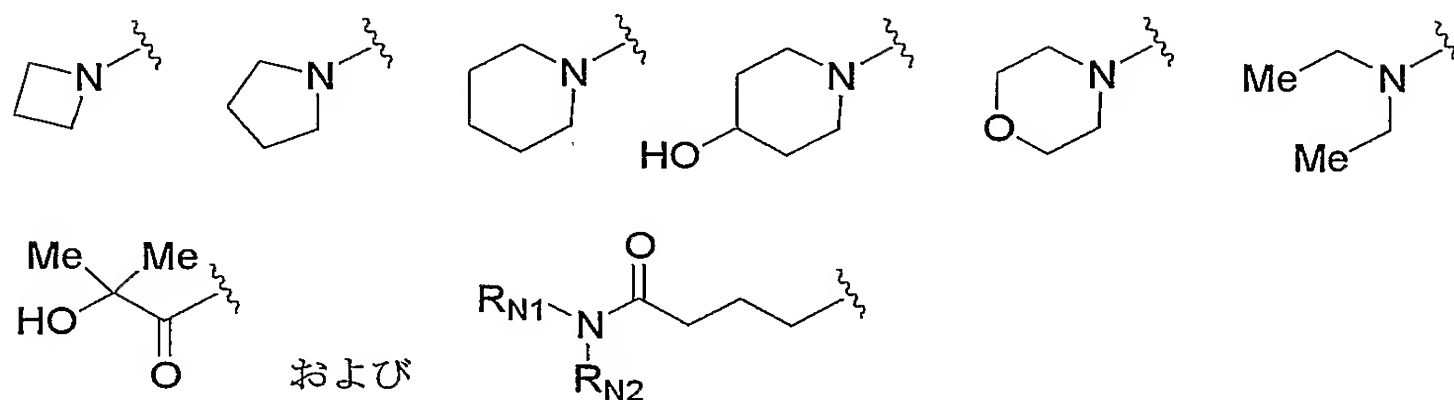
< 2 6 >  $R_1$ が、置換基群  $\alpha$  から選ばれる置換基を有していてもよい式



で表される基から選ばれるいずれか 1 の基である、< 1 > ~ < 1 5 > いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

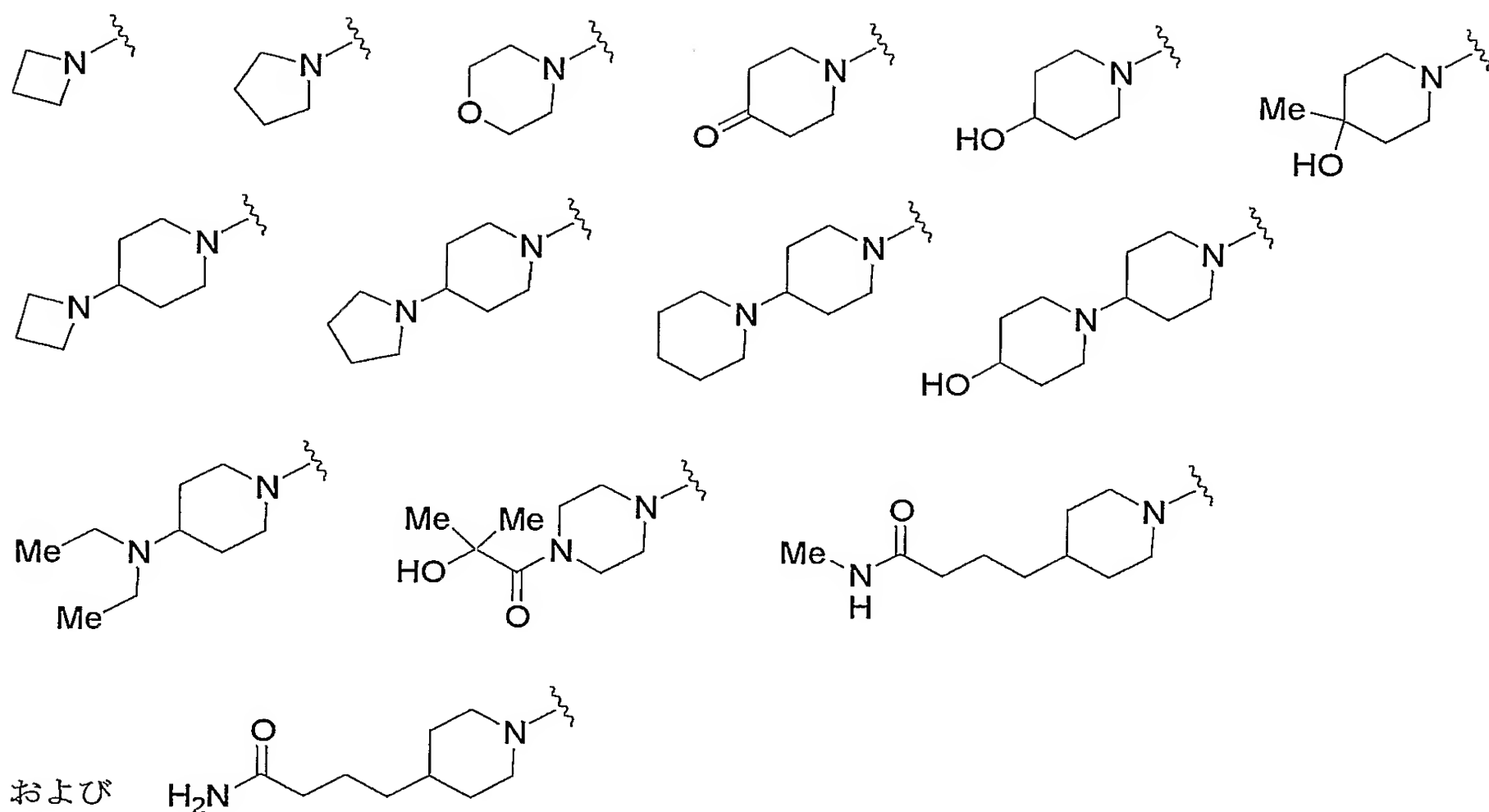
[置換基群  $\alpha$ ]

10 ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、式



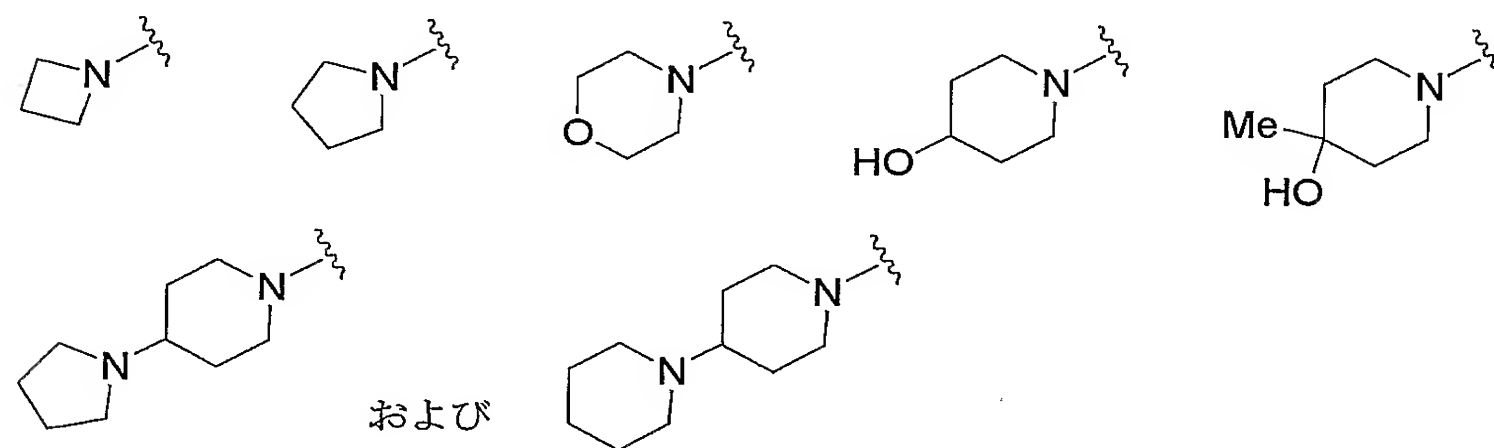
で表される基 (式中、 $R_{N1}$  および  $R_{N2}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。)；

< 2 7 >  $R_1$ が式



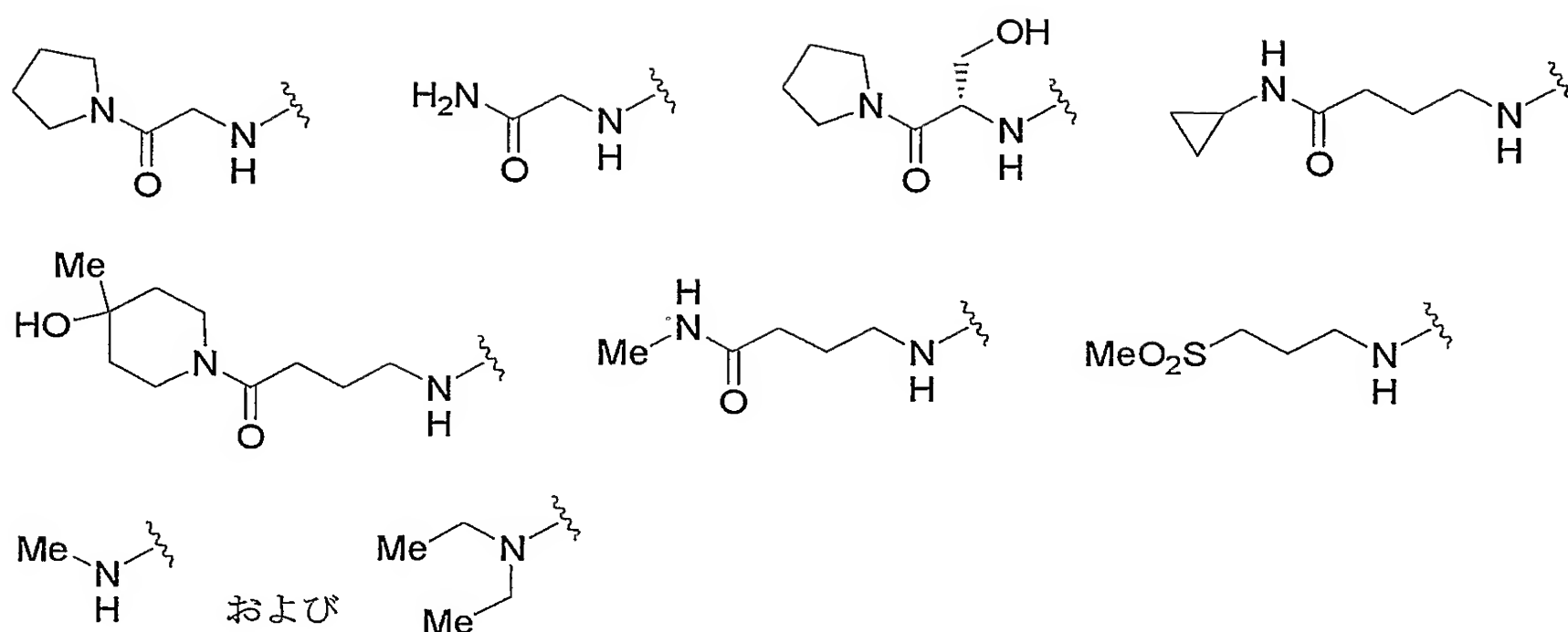
で表される基から選ばれるいずれか 1 の基である、＜ 1 ＞～＜ 1 5 ＞いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

5 < 2 8 >  $R_1$  が式



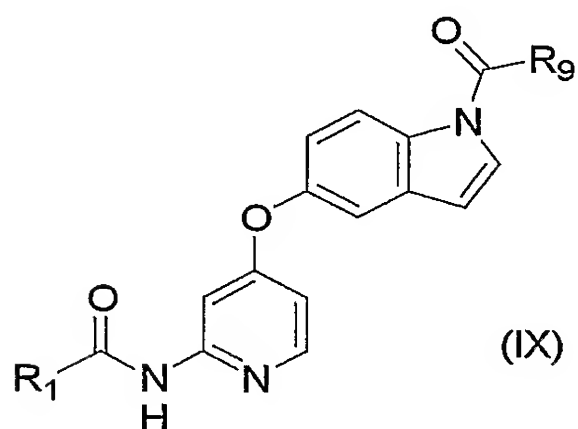
で表される基から選ばれるいずれか 1 の基である、＜ 1 ＞～＜ 1 5 ＞いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 2 9 >  $R_1$  が式



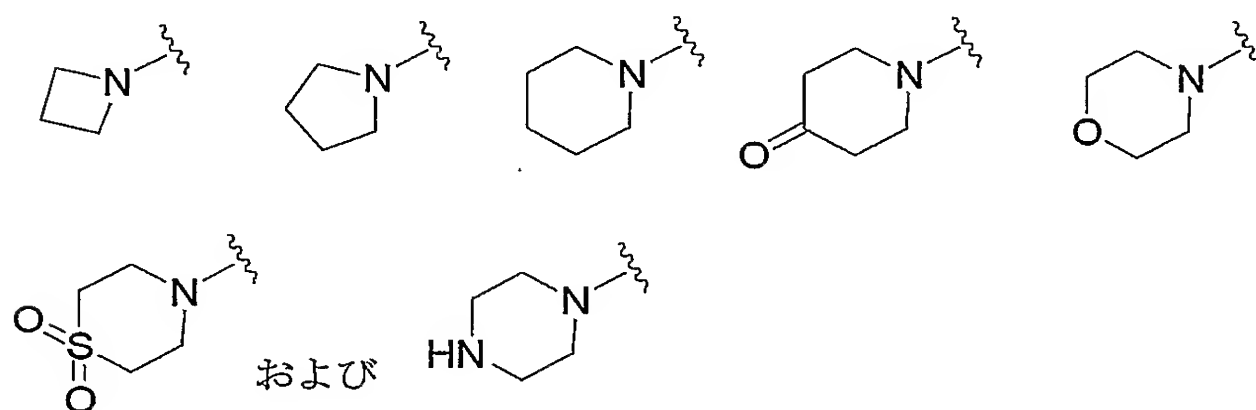
で表される基から選ばれるいずれか1の基である、＜1＞～＜15＞いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

＜30＞ 一般式



5

〔式中、 $R_1$ は、置換基群 $\beta$ から選ばれる置換基を有していてもよい式



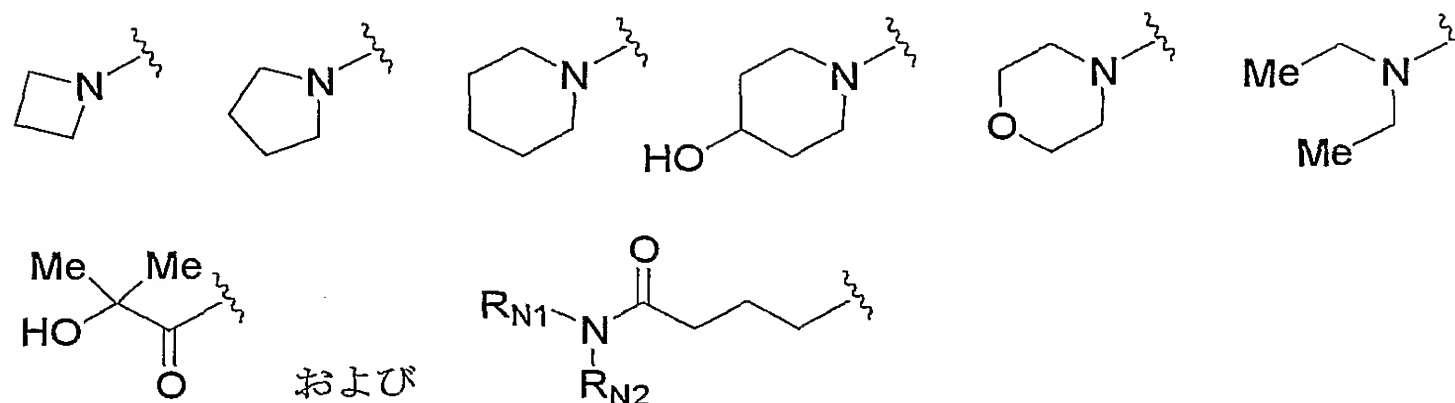
で表される基から選ばれるいずれか1の基を意味する； $R_9$ は式 $-NHR_{20}$ （式中、 $R_{20}$ はメチル基、エチル基またはシクロプロピル基を意味する。）で表される基を意味する。〕で表される＜1＞記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

10



[置換基群  $\beta$ ]

水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、式



で表される基（式中、 $R_{N1}$ および $R_{N2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）；

5

< 3 1 > 化合物が

(1) N1-エチル-5-(2-((メトキシルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリミジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

10

(2) 5-(6-(3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)ウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(3) 5-(6-(((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

15

(4) 5-(6-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(5) 5-(2-(3-((1R)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

20

(6) 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メ

チルアミド、

(7) 5-(2-(3-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

5 (8) 5-(2-(3-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(9) 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

10 (10) 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイル-3-メチルブチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(11) 5-(2-(3-カルバモイルメチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

15 (12) 5-(2-(3-シクロプロピルカルバモイルメチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(13) 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

20 (14) 5-(2-(3-((1R)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(15) (2S)-2-(3-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)ウレイド)-1,5-ペンタンジカルボン酸 ジアミド、

25

(16) (2S)-2-(3-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-イン

ドールー 5-イルオキシ) ピリジン-2-イル) ウレイド) スクシナミド、

(17) 5-(2-(3-((1S)-1-シクロプロピルカルバモイル-2-ヒドロキシエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

5 (18) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

10 (19) 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(20) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

15 (21) 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(22) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

20 (23) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

25 (24) 5-(2-(3-(2-シクロプロピルカルバモイルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(25) 5-(2-(3-(3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル) プロ

ピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(26) 5-(2-(3-(3-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(27) N1-エチル-5-(2-(((2-エトキシエチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(28) N1-メチル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(29) N1-メチル-5-(2-((3-(ジエチルアミノ) プロピルアミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(30) N1-メチル-5-(2-(((3-(4-ヒドロキシピペリジノ) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(31) N1-メチル-5-(2-(((3-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(32) 5-(2-(3-(4-オキソ-4-(ピロリジン-1-イル) ブチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(33) 5-(2-(3-(3-(シクロプロピルカルバモイル) プロピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(34) 5-(2-(3-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-

1-イル)-4-オキソブチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-  
 -インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(35) 5-(2-(3-(3-(ジエチルカルバモイル)プロピル)ウレイ  
 ド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチル  
 5 アミド、

(36) 5-(2-(3-(3-(メチルカルバモイル)プロピル)ウレイド)  
 ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミ  
 ド、

(37) N1-メチル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミ  
 10 ノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(38) N1-メチル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミ  
 ノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(39) N1-メチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)  
 アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(40) N1-メチル-5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカルボ  
 15 ニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(41) 5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)  
 カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カ  
 ルボン酸 メチルアミド、

(42) N1-メチル-5-(2-((4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチ  
 20 ル)ピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インド  
 ールカルボキサミド、

(43) 5-(2-(((4-(3-メチルカルバモイルプロピル)ピペリジン  
 -1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インド  
 25 ール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(44) 5-(2-(((4-(3-カルバモイルプロピル)ピペリジン-1-

イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

5 (45) 5-(2-((4-((ピロリジン-1-イル) カルボニル) ピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(46) N1-メチル-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

10 (47) N1-メチル-5-(2-(((4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

(48) N1-メチル-5-(2-((4-エチルピペラジン-1-イル) カルボニル)アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

15 (49) N1-メチル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(50) N1-メチル-5-(2-((3-メチルスルホニルプロピルアミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (51) N1-メチル-5-(2-((4-(2-ジメチルアミノアセチル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

25 (52) N1-メチル-5-(2-((4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(53) N4-(4-(1-(メチルアミノ) カルボニル-1H-5-インド

リル) オキシ-2-ピリジル) -4-モルホリンカルボキサミド、

(54) N1-メチル-5-(2-((1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

5 (55) 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(56) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-10 -インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(57) 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(58) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-15 -ピペリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(59) 5-(2-(3-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) -2-オキソエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

20 (60) N1-エチル-5-(2-(((1-メチル-4-ピペリジル) メチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(61) N1-エチル-5-(2-(((2-(ジエチルアミノ) エチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボ25キサミド、

(62) N1-エチル-5-(2-(((2-(モルホリン-4-イル) エチル)



アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

5 (63) N1-エチル-5-(2-(((2-(4-ヒドロキシピペリジノ) エチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(64) N1-メチル-5-(2-(((2-(4-ヒドロキシピペリジノ) エチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

10 (65) N1-エチル-5-(2-((3-(ジエチルアミノ) プロピルアミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(66) N1-エチル-5-(2-(((3-(モルホリン-4-イル) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

15 (67) N1-エチル-5-(2-(((3-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (68) N1-シクロプロピル-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

(69) 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

25 (70) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

(71) 5- (2- (3- (2-オキソ-2- (ピロリジン-1-イル) エチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

5 (72) 5- (2- (3- (3-オキソ-3- (ピロリジン-1-イル) プロピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

(73) 5- (2- (3- ((1R) -1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

10 (74) 5- (2- (3- ((1S) -1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

15 (75) N1-フェニル-5- (2- (((3- (ジエチルアミノ) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(76) N1-フェニル-5- (2- (((3- (4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (77) N1-エチル-5- (2- (((4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

(78) 5- (2- (((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

25 (79) N1-エチル-5- (2- ((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサ

ミド、

(80) N1-エチル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

5 (81) N1-エチル-5-((2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(82) N4-(4-((1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

10 (83) N1-エチル-5-(2-((1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(84) N1-エチル-5-(2-((メトキシルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

15 (85) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(86) N1-シクロプロピル-5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (87) N4-(4-(1-(シクロプロピルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(88) N1-シクロプロピル-5-(2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(89) N1-シクロプロピル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

25 (90) N4-(4-(1-(シクロペンチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(91) 5- (2- (((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 シクロペンチルアミド、

5 (92) N1-シクロペンチル-5- (2- ((4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イルカルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

(93) N1- (3-メチルブチル) -5- (2- (((4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

10 (94) N1- (3-メチルブチル) -5- (2- ((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(95) N4- (4- (1- ((3-メチルブチル) アミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) -4-モルホリンカルボキサミド、

15 (96) N1- (1-エチルプロピル) -5- (2- (((4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

(97) N1- (1-エチルプロピル) -5- (2- ((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

20

(98) N4- (4- (1- ((1-エチルプロピル) アミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) -4-モルホリンカルボキサミド、

(99) N4- (4- (1- ((1-ペンチル) アミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) -4-モルホリンカルボキサミド、

25 (100) N1- (1-ペンチル) -5- (2- (((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-

インドールカルボキサミド、

(101) N1-(1-ペンチル)-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

5 (102) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-(((3-(ジエチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(103) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

10 (104) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(105) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-(((3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(106) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (107) N4-(4-(3-クロロ-1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(108) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

25 (109) N1-エチル-3-クロロ-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボ

キサミド、

(1 1 0) N1-エチル-3-クロロ-5-(2-(((3-(4-ヒドロキシ  
ピペリジノ)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-  
1H-1-インドールカルボキサミド、

5 (1 1 1) N1-エチル-3-クロロ-5-(2-(((3-(ジエチルアミノ)  
プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-イ  
ンドールカルボキサミド、

10 (1 1 2) N1,3-ジメチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カ  
ルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミ  
ド、

(1 1 3) N1,3-ジメチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)  
ピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドー  
ルカルボキサミド、

15 (1 1 4) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)  
カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-メチル-1H-1-インドー  
ルカルボキサミド、

(1 1 5) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシエチル)  
ピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-メ  
チル-1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (1 1 6) N1-メチル-5-(2-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ-4  
-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(1 1 7) N1-メチル-5-(2-((ジエチルアミノ)カルボニル)アミノ-  
4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

25 (1 1 8) N1-(2-プロピニル)-5-(2-((ピロリジン-1-イル)カ  
ルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミ  
ド、

(119) N1-メチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(120) N1-エチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

5 (121) N1-シクロプロピル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(122) N1-メチル-5-(2-(((4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

10 (123) N1-メチル-5-(2-(((4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(124) N1-メチル-5-(2-(((4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

15 (125) N1-メチル-5-(2-(((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、および

(126) N1-プロピル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<32> 化合物が

(1) 5-(2-(3-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

25



- (2) 5- (2- (3-カルバモイルメチルウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、
- (3) 5- (2- (3- ((1S) -1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-  
5 インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、
- (4) N1-メチル-5- (2- ((4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシー-1H-1-インドールカルボキサミド、
- (5) 5- (2- (3- (4-オキソ-4- (ピロリジン-1-イル) ブチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メ  
10 チルアミド、
- (6) 5- (2- (3- (3- (シクロプロピルカルバモイル) プロピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、
- (7) 5- (2- (3- (4- (4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) -4-オキソブチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-  
15 インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、
- (8) 5- (2- (3- (3- (メチルカルバモイル) プロピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミ  
20 ド、
- (9) N1-メチル-5- (2- (ピロリジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシー-1H-1-インドールカルボキサミド、
- (10) N1-メチル-5- (2- ((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシー-1H-1-インドールカルボキサミド、
- (11) N1-メチル-5- (2- (4-オキソピペリジン-1-イルカルボ  
25 ニル) アミノ-4-ピリジル) オキシー-1H-1-インドールカルボキサミド、

(12) 5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

5 (13) 5-(2-(((4-(3-メチルカルバモイルプロピル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(14) 5-(2-(((4-(3-カルバモイルプロピル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

10 (15) N1-メチル-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

15 (16) N1-メチル-5-(2-(((4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(17) N1-メチル-5-(2-((3-メチルスルホニルプロピルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (18) N4-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(19) N1-シクロプロピル-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

25 (20) 5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(21) N1-エチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

5 (22) N1-エチル-5-((2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(23) N4-(4-((1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(24) N1-シクロプロピル-5-(2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

10 (25) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(26) N1-メチル-5-(2-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

15 (27) N1-メチル-5-(2-((ジエチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(28) N1-(2-プロピニル)-5-(2-((ピロリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (29) N1-メチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(30) N1-エチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

25 (31) N1-シクロプロピル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(32) N1-メチル-5-(2-(((4-(モルホリン-4-イル)ピペリジ

ン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-  
インドールカルボキサミド、

(33) N1-メチル-5-(2-(((4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジ  
ン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-  
5 インドールカルボキサミド、

(34) N1-メチル-5-(2-(((4-(ジエチルアミノ) ピペリジン-1  
-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インド  
ールカルボキサミド、

(35) N1-メチル-5-(2-(((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-  
10 イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)  
-1H-1-インドールカルボキサミド、および

(36) N1-プロピル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル) アミ  
ノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミドから選ばれる  
いずれか1の化合物である、<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの  
15 水和物；

<33> 化合物が

(1) 5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) カ  
ルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カル  
ボン酸 メチルアミド、

20 (2) N1-メチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル)  
アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(3) N1-メチル-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジ  
ン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-  
インドールカルボキサミド、

25 (4) N1-メチル-5-(2-(((4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジ  
ン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-

インドールカルボキサミド、および

(5) N4-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<34> <1>~<33>いずれか1記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物；

<35> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤；

<36> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害剤；

<37> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗腫瘍剤；

<38> 腫瘍が膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、血液癌または卵巣癌である<37>記載の抗腫瘍剤；

<39> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管腫治療剤；

<40> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする癌転移抑制剤；

<41> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤；

<42> <1>~<33>いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする炎症性疾患治療剤；

<43> 炎症性疾患が変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾癬または遅延性

過敏反応である< 4 2 >記載の炎症性疾患治療剤；

< 4 4 > < 1 >～< 3 3 >いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とするアテローム性動脈硬化治療剤；

5 < 4 5 > < 1 >～< 3 3 >いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤；

< 4 6 > < 1 >～< 3 3 >いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を患者に投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法；

10 < 4 7 >血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための< 1 >～< 3 3 >いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用；

を提供する。

発明を実施するための最良の形態

[ 0 0 1 1 ]

15 以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

[ 0 0 1 2 ]

20 なお、本明細書においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては特に限定されず、いずれの場合も含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの

25 結晶形単一または混合物であつてもよく、また、無水物、水和物、溶媒和物のいずれであつてもよい。

## [0013]

また、本発明化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けてなお所望の活性を示す化合物をも包含し、さらに本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。

## 5 [0014]

本明細書において表される「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s e c-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、s e c-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチルー1-メチルプロピル基、1-エチルー2-メチルプロピル基などが挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s e c-ブチル基、t-ブチル基である。

## [0015]

本明細書において表される「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、二重結合を1～2個含んでいてもよい炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えばエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチルー1-プロペニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘキサンジエニル基等が挙げられ、好ましくはエ

テニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチルー1-プロペニル基である。

[0016]

5 本明細書において表される「C<sub>3-6</sub>アルケニル基」とは、二重結合を1～2個含んでいてもよい炭素数3～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチルー1-プロペニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘキサンジエニル基等が挙げられ、好ましくは1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、  
10 2-メチルー1-プロペニル基である。

[0017]

本明細書において表される「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは、三重結合を1～2個含んでいてもよい炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-  
15 ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘキサンジイニル基等が挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基である。

[0018]

本明細書において表される「C<sub>3-6</sub>アルキニル基」とは、三重結合を1～2個含んでいてもよい炭素数3～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、  
20 2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘキサンジイニル基等が挙げられ、好ましくは1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基である。

25 [0019]

本明細書において表される「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」とは、炭素数3～8個



の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基である。

5 [0020]

本明細書において表される「C<sub>1-6</sub>アルキレン基」とは前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1,1-ジメチルエチレン基、1,2-ジメチルエチレン基、  
10 テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられ、好ましくはメチレン基、エチレン基である。

[0021]

本明細書において「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは前記定義の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、  
15 n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、  
20 1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,2,2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基などが  
25 挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポ

キシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基である。

[0022]

本明細書において表される「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」とは前記定義の「 $C_{1-6}$ アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基などが挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基である。

20 [0023]

本明細書において表される「 $C_{6-10}$ アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基である。

25 [0024]

本明細書において表される「 $C_{6-10}$ アリールオキシ基」とは、前記定義の「 $C$

$6-10$  アリール基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、インデニルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはフェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基である。

5 [0025]

本明細書において表される「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

[0026]

10 本明細書において表される「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味する。

[0027]

15 本明細書において表される「5～10員芳香族ヘテロ環」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピロール環、ピリジン環、  
20 ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、カルバゾール環、プリン環、フラン環、  
25 チオフェン環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、イミダゾトリアジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、フェノキサジン環、フェノチアジン環、フロピロール環、イミダゾチアゾール環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ピラゾロオキサゾール環、ピリドオキサジン環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環等が挙げられ、好ましくはフラン環、チオフェン環、チアゾール環等である。

## [0028]

本明細書において表される「5～10員ヘテロアリール基」とは、前記定義の「5～10員芳香族ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

## 5 [0029]

本明細書において表される「3～10員ヘテロ環」とは、

- (1) 環を構成する原子の数が3ないし10であり、
- (2) 環を構成する原子中に1から2個のヘテロ原子を含有し、
- (3) 環中に二重結合を1～2個含んでもよく
- 10 (4) 環中にカルボニル基またはスルホニル基を1～3個含んでもよい
- (5) 単環または二環である非芳香族性の環を意味する。

具体的には例えば、アジリジン環、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、4-オキソピペリジン環、ホモピペリジン環、ピペラジン環、ホモピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環、1,1-ジオキソチオモルホリン環、ピリドン環、フタルイミド環、スクシンイミド環などが挙げられ、好ましくはアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環である。

## 15 [0030]

本明細書において表される「3～10員ヘテロ環式基」とは、前記定義の「3～10員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

## 20 [0031]

本明細書において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」と同意義である。当該置換基とは具体的には例えば、

- 25 (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、

(3) チオール基、

(4) ニトロ基、

(5) シアノ基、

(6) アジド基、

5 (7) ホルミル基、

(8) カルボキシ基、

(9) アミノ基、

(10) オキシ基または

10 (11) 式 $-T^1-T^2-T^3$  (式中、 $T^1$ は、単結合または $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $T^2$ は、単結合、 $C_{1-6}$ アルキレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^{T1}-$ 、式 $-CO-NR^{T1}-$ 、式 $-NR^{T1}-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^{T1}-$ または式 $-NR^{T1}-SO_2-$ で表される基を意味する； $T^3$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、  
15  $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員ヘテロ環式基または式 $-N(R^{T2})(R^{T3})$ で表される基を意味する； $R^{T1}$ 、 $R^{T2}$ および $R^{T3}$ は、それぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。ただし、 $T^3$ における $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基および3～10員ヘテロ環式基はそれぞれ独立して下記置換基群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。

#### <置換基群>

25 ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基および $C_{1-6}$ アルキルチオ基)

で表される基などをあげることができる。

[0032]

本明細書において表される「脱離基」としては、通常、有機合成上脱離基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には

5 例えば塩素原子，臭素原子，ヨウ素原子などのハロゲン原子；ニトロ基；例えばメチルチオ基，エチルチオ基，プロピルチオ基などのアルキルチオ基；例えばフェニルチオ基，トリイルチオ基，2-ピリジルチオ基などのアリールチオ基；例えばメタンスルホニルオキシ基，トリフルオロメタンスルホニルオキシ基，エタ

10 ンスルホニルオキシ基，プロパンスルホニルオキシ基などのアルキルスルホニルオキシ基；例えばベンゼンスルホニルオキシ基，p-トルエンスルホニルオキシ基などのアリールスルホニルオキシ基；例えばアセトキシ基，トリフルオロアセトキシ基などのアルカノイルオキシ基；例えばメトキシ基，エトキシ基，プロポキシ基などのアルコキシ基；例えばメチルアミノ基，エチルアミノ基，プロピルアミノ基，ブチルアミノ基などアルキルアミノ基；例えばジメチルアミノ基，ジ

15 エチルアミノ基，ジプロピルアミノ基，メチルエチルアミノ基，エチルプロピルアミノ基，メチルプロピルアミノ基などのジアルキルアミノ基；ジフェノキシホスホリルオキシ基などの置換ホスホリルオキシ基などが挙げられ、好ましくは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などである。

20 [0033]

本明細書において表される「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などが挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。酸、塩基は、当該化合物1分子に対し0.1～5分子の適宜な比で塩を形成する。

25 [0034]

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、

リン酸などとの塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

[0035]

- 5 無機塩基との塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

10 [0036]

酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

[0037]

- 15 本明細書において表される「製剤化補助剤」としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤等が挙げられる。

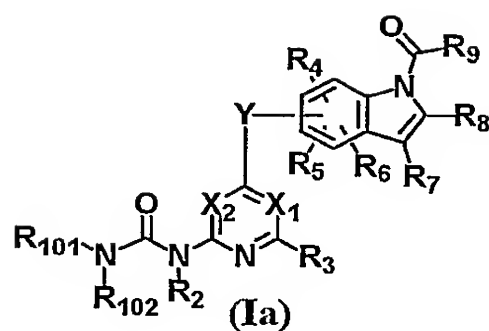
[0038]

- 20 次に本発明化合物の製造法について述べる。一般式(I)や(II)で示される本発明化合物の製造方法としては種々の方法が考えられ、通常の有機合成手段を用いて合成することができるが、代表的なものとしては、例えば以下に示す方法により製造することができる。

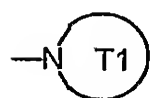
[0039]

[一般合成方法]

- 25 [製造方法1] 式(Ia)で示される化合物の代表的製造方法



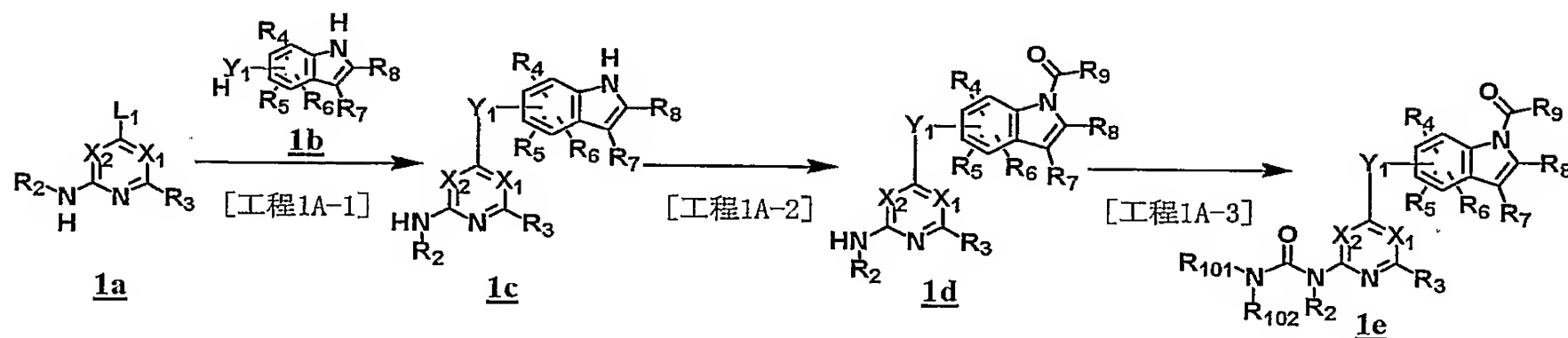
〔式中、 $R_{101}$ 、 $R_{102}$ はそれぞれ式 $R_{12a}$ 、 $R_{12b}$  ( $R_{12a}$ 、 $R_{12b}$ は前記定義と同意義を意味する) と同意義を意味するか、もしくは $R_{101}$ と $R_{102}$ が環を形成し、式 $-NR_{101}R_{102}$ が式



( $T1$ は前記定義と同意義を意味する) と同意義を意味していてもよい；その他各記号は前記定義と同意義を意味する。〕

[0040]

10 〔製造方法1-A〕式(Ia)で示される化合物のうち、 $Y$ が酸素原子、硫黄原子または式 $-NR_Y-$  ( $R_Y$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する) で表される基である化合物(1e)の代表的製造方法



15 〔式中、 $Y_1$ は酸素原子、硫黄原子または式 $-NR_{Y1}-$  ( $R_{Y1}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する) で表される基を意味する； $L_1$ は脱離基を意味する；その他各記号は前記定義と同意義を意味する。〕

[0041]

<工程1A-1>

4位に脱離基( $L_1$ )を有するピリミジン、またはピリジン誘導体(1a)とイ



ンドール誘導体（1 b）との縮合により化合物（1 c）を得る工程である。反応溶媒としてはN-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、2-エトキシエタノール、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基または酸を加えても良く、具体的には例えばジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基、ピリジン塩酸塩、塩酸などの酸を用いることができる。反応時間は10分から30時間、反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。なお、ピリミジンまたはピリジン環上に、脱離基としてではないハロゲン原子が結合している化合物を原料として用いてもよく、本工程後に接触還元等の方法によりハロゲン原子を還元することもできる。

[0042]

<工程1A-2>

化合物（1 c）のインドール1位をカルボキサミド化し、化合物（1 d）を得る工程である。試薬としてはカーバメート誘導体、イソシアネート誘導体、ハロゲン化カルバモイル誘導体などを用いることができる。反応溶媒としてはクロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を加えても良く、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応時間は10分から30時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

[0043]

<工程1A-3>

化合物（1 d）をウレア誘導体（1 e）に変換する工程である。試薬として例えばクロロ炭酸フェニルなどを用いてカルバミン酸エステル誘導体とした後、この中間体を単離後、または単離せずにアミンと反応させ、ウレア誘導体を得ること

ができる。もしくは、試薬としてカーバメート誘導体やイソシアネート誘導体を反応させ、対応するウレア誘導体に変換することも可能である。反応溶媒としてはクロロホルム、トルエン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロベンゼンなどを用いることができる。塩基を5加えても良く、具体的には例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を用いることができる。反応時間は10分から30時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

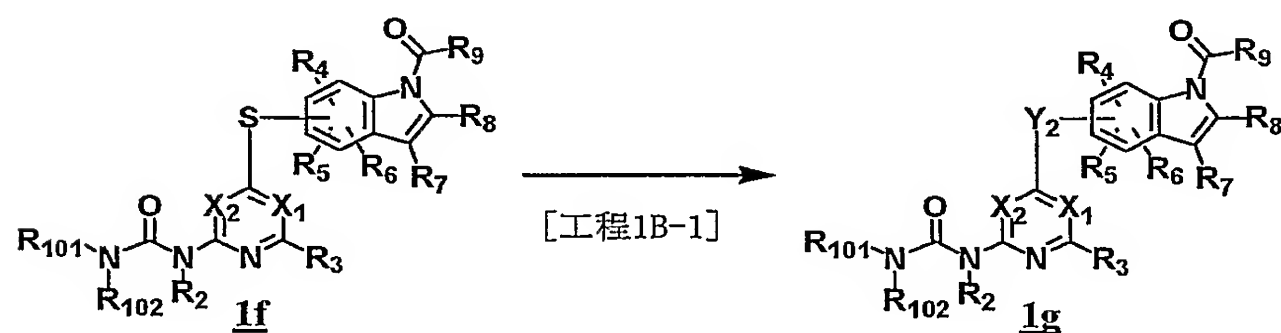
[0044]

- 10       なお、各工程の前後に、一般に用いられている酸化反応、還元反応、還元的アミノ化反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜用い、 $R_2$ 、 $R_{101}$ 、 $R_{102}$ 上の置換基変換を行うこともできる。具体的には例えば、化合物(1a)、(1c)、(1d)において $R_2$ が水素原子である場合、アルデヒドまたはケトンとの還元的アミノ化反応により $R_2$
- 15       を $C_{1-6}$ アルキル基へと変換する方法、化合物(1c)とケトンまたはアルデヒドを有するアミンより<工程1A-3>と同様に対応するウレア誘導体を得た後、さらにアミンとの還元的アミノ化により、 $R_{101}$ 、 $R_{102}$ 上にアミン側鎖を導入する方法などが当てはまる。これらの場合、還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなど、反応溶媒としてメタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。また、T e t r a h e d r o n 47, 2683 (1991)に報告されている、ベンゾトリアゾール誘導体を經由してこれを水素化ホウ素ナトリウムで還元する方法なども有用である。あるいは、化合物(1c)とエステルを有するアミンより<工程1A-3>と同様に20対応するウレアを形成し、含水エタノール中で水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基によりエステルを加水分解した後、縮合剤を用
- 25

いてアミド誘導体を得ることもできる。この際反応溶媒としてN, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができ、縮合剤としては1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートを使うことができる。反応時間は10分から30時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度にて行うことができる。

[0045]

[製造方法1-B] 式(I a)で示される化合物のうち、Yがスルフィニル基またはスルホニル基である化合物(1 g)の製造方法



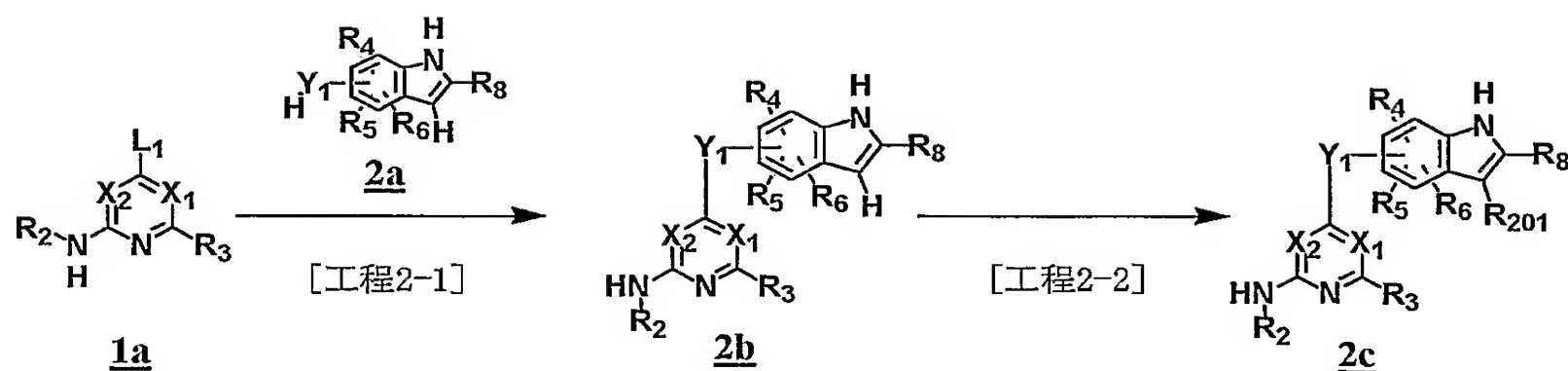
(式中、Y<sub>2</sub>はスルフィニル基またはスルホニル基を意味する；その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0046]

<工程1B-1>

化合物(1 f)の化合物(1 g)への酸化の工程である。酸化剤としては、過酸化水素、過酢酸、メタ過ヨウ素酸塩、3-クロロ過安息香酸などを用いることができ、溶媒としてはメタノール、水、ジクロロメタン、クロロホルムなどを用いることができる。反応時間は10分から30時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

[製造方法2] 化合物(1 c)のうち、インドール環上の3位に置換基としてハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基を有する場合(化合物(2 c))の別途製造方法



(式中、 $R_{201}$ はハロゲン原子、ホルミル基またはシアノ基を意味する；その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0047]

5 <工程2-1>

ピリミジンまたはピリジン誘導体(1a)と3位に置換基を有しないインドール誘導体(2a)との縮合により化合物(2b)を得る工程である。<工程1A-1>と同様の条件で、化合物(2b)を得ることができる。

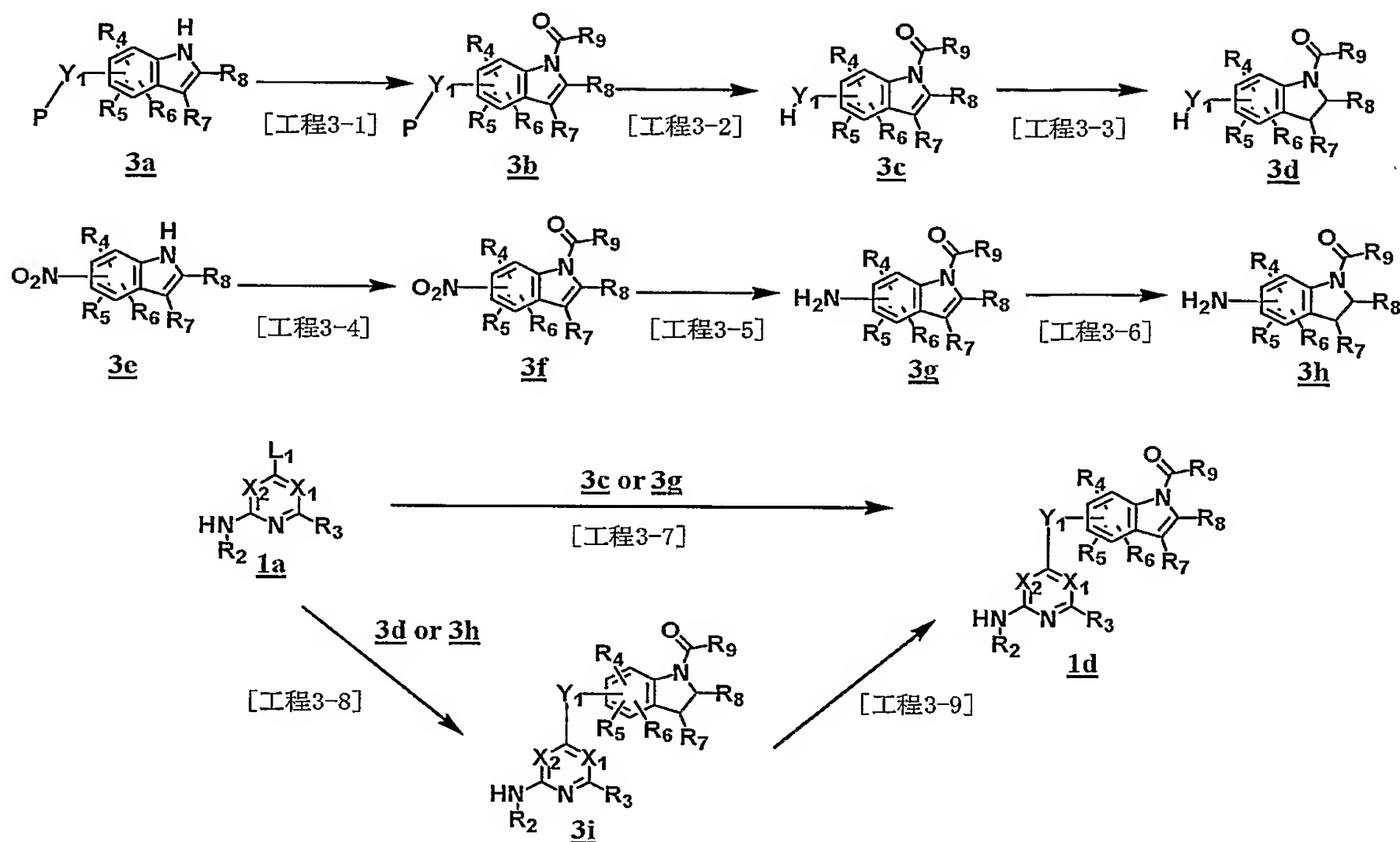
[0048]

10 <工程2-2>

化合物(2b)のインドール3位に置換基を導入し、インドール3位置換体(2c)を得る工程である。化合物(2b)にN-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミドなどのハロゲン化試薬、あるいは、オキシ塩化リンまたは塩化チオニルとN,N-ジメチルホルムアミドとの混合試薬を用いることにより、あるいはTetrahedron 50, 6549(1994)に報告されている、クロロスルホニルイソシアネートを反応させ、N-クロロスルホニルカルバモイル誘導体に変換させた後、トリエチルアミンを反応させることなどにより、3位置換基としてハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基などで置換された化合物(2c)を得ることができる。反応溶媒として2-プロパノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどが使用でき、反応時間は10分から30時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

[0049]

〔製造方法 3〕 化合物 (3 c)、(3 d)、(3 g) または (3 h) を経由する、化合物 (1 d) の別途製造方法



(式中、Pは保護基を意味する；その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

5 [0050]

<工程 3-1><工程 3-2><工程 3-3>

インドール誘導体 (3 a) から化合物 (3 b) を経由し、1 位にカルボキサミド基を導入したインドール誘導体 (3 c) またはインドリン誘導体 (3 d) を得る工程である。

10 [0051]

<工程 3-1>はインドール誘導体 (3 a) の 1 位をカルボキサミド化し、化合物 (3 b) を得る工程である。<工程 1 A-2>と同様に行うことができる。保護基としては例えばメチル基、ベンジル基、置換ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基などを用いることができる。

15 [0052]

5 <工程 3-2>は、インドール誘導体 (3 b) の脱保護により、化合物 (3 c) を得る工程である。具体的には例えば、Y<sub>1</sub>が酸素原子の場合、ボロントリブロミドを用いた脱メチル化、トリフルオロ酢酸-チオアニソールを用いた脱ベンジル化、接触還元による脱ベンジル化または脱ベンジルオキシカルボニル化など、通常

[0053]

10 <工程 3-3>は、インドール誘導体 (3 c) のインドリン誘導体 (3 d) への還元の工程である。常圧または加圧下のパラジウム触媒存在下における接触水素添加反応などが適用できる。反応溶媒としてはメタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用でき、反応時間は10分から30時間、反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

[0054]

<工程 3-4><工程 3-5><工程 3-6>

15 ニトロインドール誘導体 (3 e) から化合物 (3 f) を経由し、1位にカルボキサミド基を有するアミノインドール誘導体 (3 g) またはアミノインドリン誘導体 (3 h) を得る工程である。

[0055]

<工程 3-4>は、インドール誘導体 (3 e) の1位をカルボキサミド化し、化合物 (3 f) を得る工程である。<工程 1A-2>と同様に行うことができる。

20 [0056]

<工程 3-5>は、ニトロインドール誘導体 (3 f) のアミノインドール誘導体 (3 g) への還元の工程である。一般的に利用されるニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられる条件、具体的には例えば、鉄-塩化アンモニウム、または鉄-酢酸などによる還元、水酸化パラジウム-水素による接触還元などが適用できる。反応溶媒としてメタノール、エタノール、水、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどが使用でき、反応時間は10分から30時間、反

応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

[0057]

<工程3-6>は、インドール誘導体(3g)のインドリン誘導体(3h)への還元工程である。<工程3-3>と同様に行うことができる。

5 [0058]

<工程3-7><工程3-8>

インドール誘導体(3cまたは3g)またはインドリン誘導体(3dまたは3h)と化合物(1a)を縮合させ、インドール誘導体(1d)またはインドリン誘導体(3i)を得る工程である。<工程1A-1>と同様に行うことができる。

10 [0059]

<工程3-9>

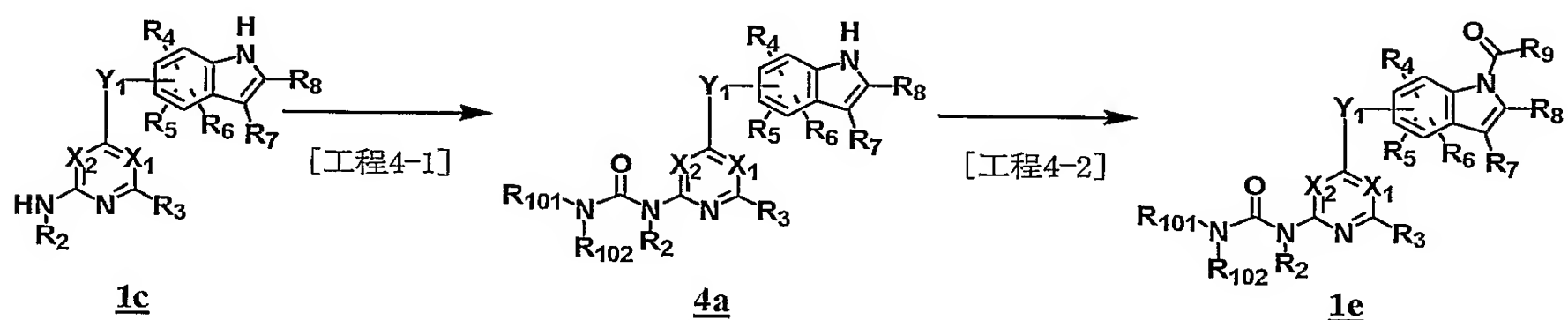
インドリン誘導体(3i)のインドール誘導体(1d)への酸化の工程である。酸化剤として例えば2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)など、溶媒として1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼンなどを用いることができる。または、Tetrahedron Lett. 29, 2151 (1988)などで報告されている、酸化剤として酢酸マンガン(III)を用いる方法なども適用できる。

なお、これら各工程において、化合物(3g)、(3h)、(3c)または(3d)で $Y_1$ が式 $-NR_Y-$ 、 $R_Y$ が水素原子である場合、アルデヒドまたはケトンとの還元的アミノ化反応により、水素原子を $C_{1-6}$ アルキル基へと変換し、これらをそれぞれ次の反応に用いることにより、 $Y_1$ が式 $-NR_Y-$ 、 $R_Y$ が $C_{1-6}$ アルキル基である化合物(1d)を得ることもできる。また、化合物(3i)、(1d)において $Y_1$ が式 $-NR_Y-$ 、 $R_Y$ が水素原子である場合も同様にして、 $Y_1$ が式 $-NR_Y-$ 、 $R_Y$ が $C_{1-6}$ アルキル基である化合物(3i)、(1d)へ変換することができる。この際還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなど、反応溶媒

としてメタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどを用いることができる。また、Tetrahedron 47, 2683 (1991) に報告されている、ベンゾトリアゾール誘導体を経由してこれを水素化ホウ素ナトリウムで還元する方法なども適用できる。

5 [0060]

[製造方法4] 化合物(1e)の別途製造方法



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0061]

10 <工程4-1>

化合物(1c)から化合物(4a)への変換工程である。<工程1A-3>と同様に行うことができる。

[0062]

<工程4-2>

15 化合物(4a)のインドール1位をカルボキサミド化し、化合物(1e)を得る工程である。<工程1A-2>と同様に行うことができる。

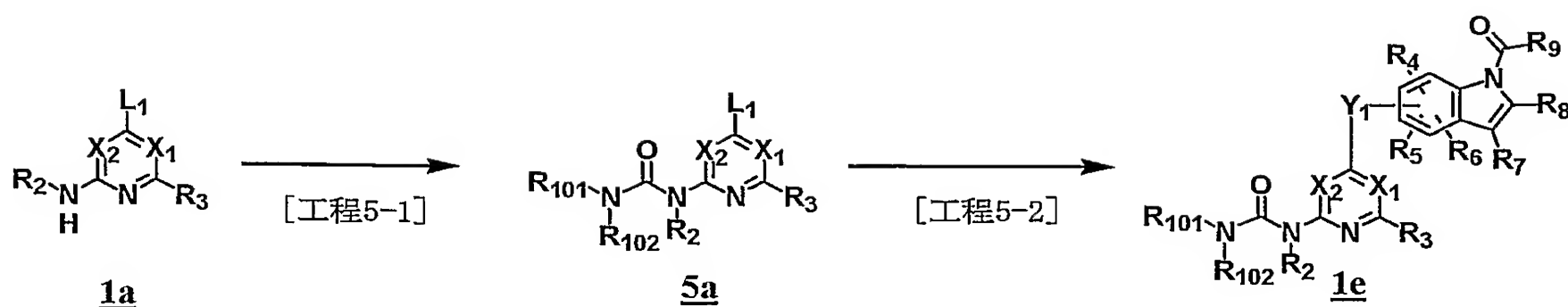
なお、[製造方法1-A]に記載のように、これら工程の後、一般に用いられている酸化反応、還元反応、還元的アミノ化反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜用い、R<sub>2</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>101</sub>、R<sub>102</sub>上の置換基変換を行うこともできる。

20

[0063]

[製造方法5] 化合物(1e)の別途製造方法





(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[ 0 0 6 4 ]

<工程 5 - 1>

- 5      ピリミジンまたはピリジン誘導体 (1 a) から対応するウレア誘導体 (5 a) への変換工程である。<工程 1 A - 3>と同様に行うことができる。

[ 0 0 6 5 ]

<工程 5 - 2>

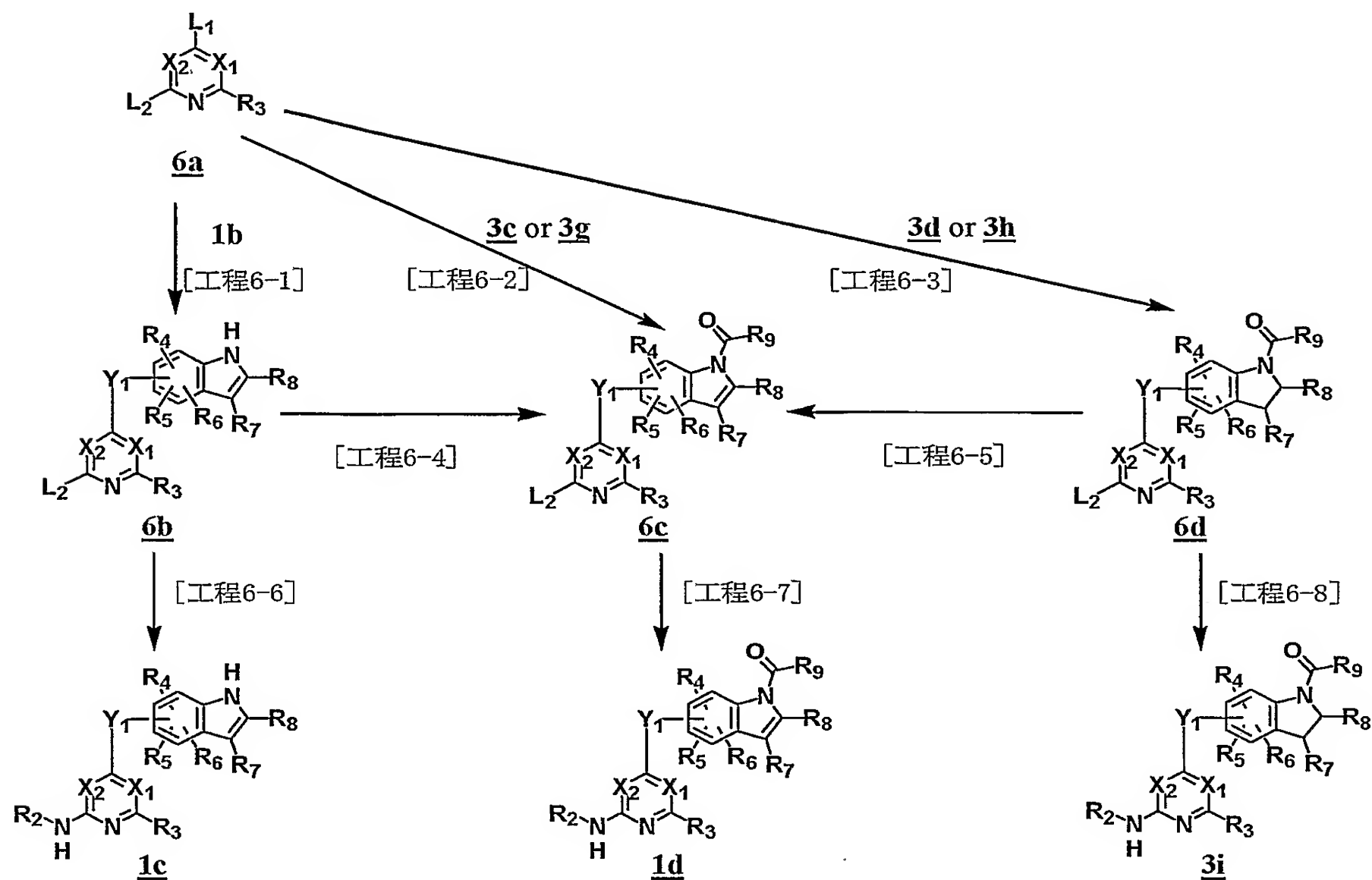
- 10      ウレアを有するピリミジンまたはピリジン誘導体 (5 a) から化合物 (1 e) を得る工程である。<工程 1 A - 1>、<工程 1 A - 2>と同様の操作を順次行う方法、<工程 2 - 1>、<工程 2 - 2>、<工程 1 A - 2>と同様の操作を順次行う方法、<工程 3 - 7>と同様の方法、<工程 3 - 8>、<工程 3 - 9>と同様の操作を順次行う方法などが適用できる。

[ 0 0 6 6 ]

- 15      なお、[製造方法 1 - A] に記載のように、これら工程の後、一般に用いられている酸化反応、還元反応、還元的アミノ化反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基導入反応、脱保護反応、加水分解反応などを適宜用い、R<sub>2</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>101</sub>、R<sub>102</sub>上の置換基変換を行うこともできる。

[ 0 0 6 7 ]

- 20      [製造方法 6] 化合物 (1 c)、(1 d)、(3 i) の別途製造方法



(式中、 $L_2$ は脱離基を意味する；各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0068]

<工程6-1><工程6-2><工程6-3>

- 5 脱離基 $L_1$ 、 $L_2$ を有するピリミジン、ピリジン誘導体とインドールまたはインドリン誘導体を縮合する工程である。本工程においては、 $L_1$ は $L_2$ より反応性の高い置換基が好ましく、具体的には例えば、 $L_1$ はニトロ基、 $L_2$ は塩素原子の組み合わせなどが当てはまる。インドール誘導体(1b)、1位にカルボキサミド基を有するインドール誘導体(3c)、(3g)、1位にカルボキサミド基を有するインドリン誘導体(3d)、(3h)を用い、<工程1A-1>と同様の条件により、
- 10 それぞれ化合物(6b)、(6c)、(6d)を得ることができる。

[0069]

<工程6-4>

化合物(6b)のインドール1位をカルボキサミド化し、化合物(6c)を得る

工程である。＜工程 1 A－2＞と同様に行うことができる。

[0070]

＜工程 6－5＞

インドリン誘導体（6 d）をインドール誘導体（6 c）へ酸化する工程である。

5 ＜工程 3－9＞と同様の方法を用いることができる。

[0071]

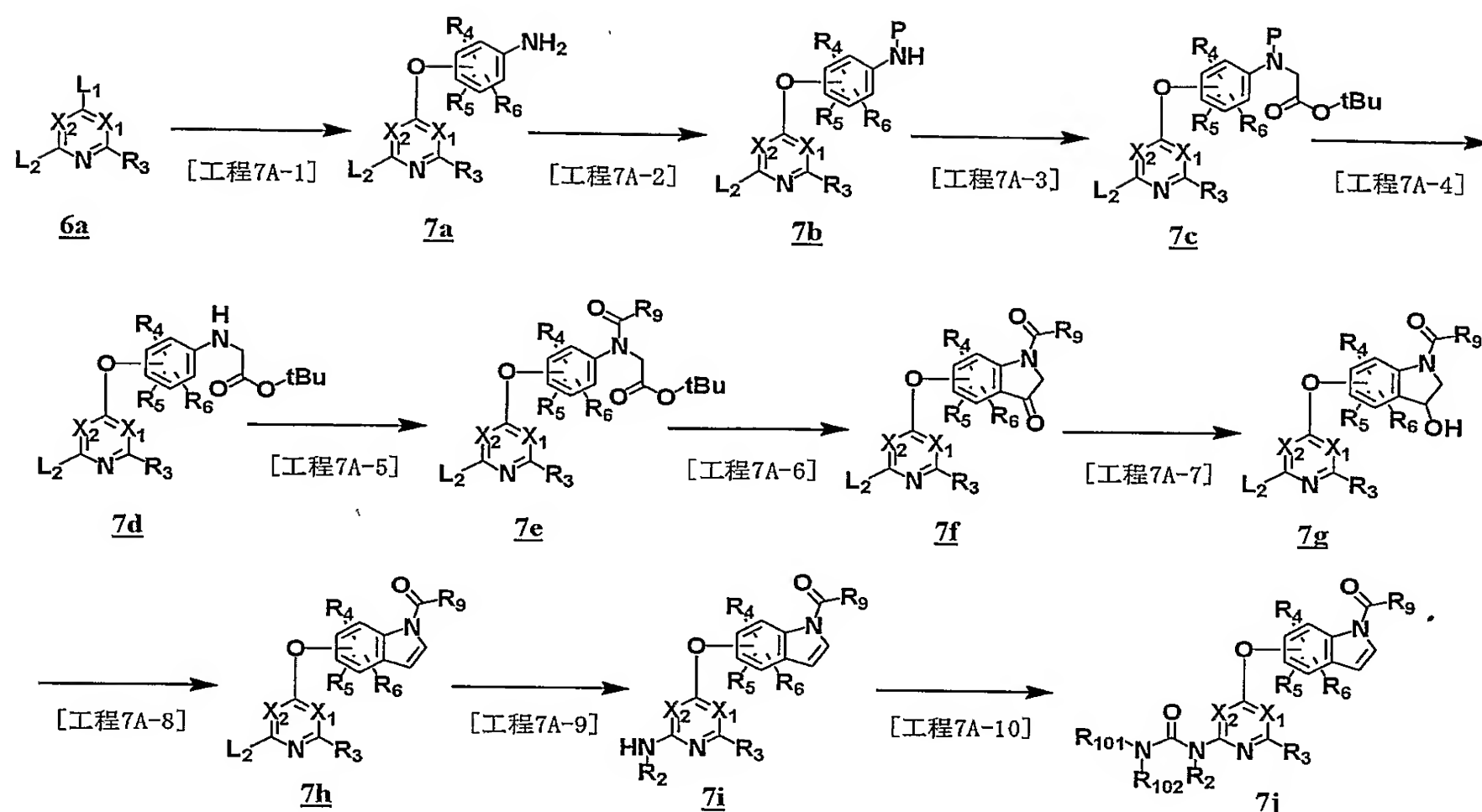
＜工程 6－6＞＜工程 6－7＞＜工程 6－8＞

ピリミジンまたはピリジン誘導体（6 b）、（6 c）、（6 d）の脱離基  $L_2$  を式－ $NHR_2$ （ $R_2$  は前記定義と同意義を意味する）で表される基に変換し、それぞれ  
10 化合物（1 c）、（1 d）、（3 i）を得る工程である。例えばアンモニア－エタノール溶液あるいは対応する一級アミンなどを用い、封管中で、反応時間は 10 分から 100 時間、反応温度は 60℃ から加熱還流の温度で行うことができる。

[0072]

15 [製造方法 7] 式（I a）で示される化合物のうち、Y が酸素原子であり、かつ、インドール 2，3 位（ $R_8$ 、 $R_7$ ）がともに水素原子である化合物（7 j）の別途製造方法

[製造方法 7－A]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[ 0 0 7 3 ]

#### <工程 7 A - 1 >

- 5 化合物 ( 6 a ) にアミノフェノキシ基を導入し化合物 ( 7 a ) を得る工程である。化合物 ( 6 a ) において、 $L_1$  は  $L_2$  より反応性の高い置換基が好ましく、具体的には例えば、 $L_1$  はニトロ基、 $L_2$  は塩素原子の組み合わせなどが当てはまる。化合物 ( 6 a ) とアミノフェノール誘導体を用い、<工程 1 A - 1 > と同様の方法で化合物 ( 7 a ) を得ることができる。また、ニトロフェノール誘導体を用い、
- 10 <工程 1 A - 1 > と同様にこれらを縮合させた後、パラジウム触媒などを用いた接触水素添加反応、あるいは鉄-塩化アンモニウム、鉄-酢酸などを用いた金属還元反応によりニトロ基を還元する方法も適用できる。ニトロ基の還元反応においては、反応溶媒としてはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを使用でき、接触水素添加反応は常圧または加圧
- 15 下で行うことができる。反応時間は 1 0 分から 3 0 時間、反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

[0074]

<工程7A-2>

化合物(7a)のアミノ基を保護し、化合物(7b)を得る工程である。保護基として例えばベンジルオキシカルボニル基などを、対応するクロロ炭酸エステルを用いて導入することができる。

[0075]

<工程7A-3>

化合物(7b)より化合物(7c)を得る方法である。試薬としてブromo酢酸 t-ブチル、塩基として水素化ナトリウムなど、反応溶媒としてN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドなどが使用できる。反応時間は10分から30時間、反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

[0076]

<工程7A-4>

化合物(7c)を脱保護し、化合物(7d)を得る工程である。例えばベンジルオキシカルボニル基の接触水素添加反応による脱保護反応などが挙げられる。

[0077]

<工程7A-5>

化合物(7d)へカルボキサミド基を導入し、化合物(7e)を得る工程である。試薬としてイソシアネート誘導体、カーバメート誘導体などを用いることができる。反応溶媒としてN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、トルエンなどを使用でき、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基を適宜加えることができる。反応時間は10分から30時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

[0078]

<工程7A-6>

化合物（7 e）から環化反応により化合物（7 f）を得る工程である。酸性条件下、具体的には例えばトリフルオロ酢酸－トリフルオロ酢酸無水物中などで反応を行う。反応時間は10分から30時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

5       [0079]

＜工程7 A－7＞＜工程7 A－8＞

3－オキシインドリン誘導体（7 f）から化合物（7 g）を経由してインドール誘導体（7 h）に変換する工程である。試薬として水素化ホウ素ナトリウムなど、反応溶媒としてテトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどを用いてカルボニル基を還元し、3－ヒドロキシインドリン誘導体（7 g）とした後、試薬としてカンファースルホン酸など、反応溶媒としてトルエン、ジクロロエタンなどを用いて脱水反応を行うことにより化合物（7 h）を得ることができる。

10

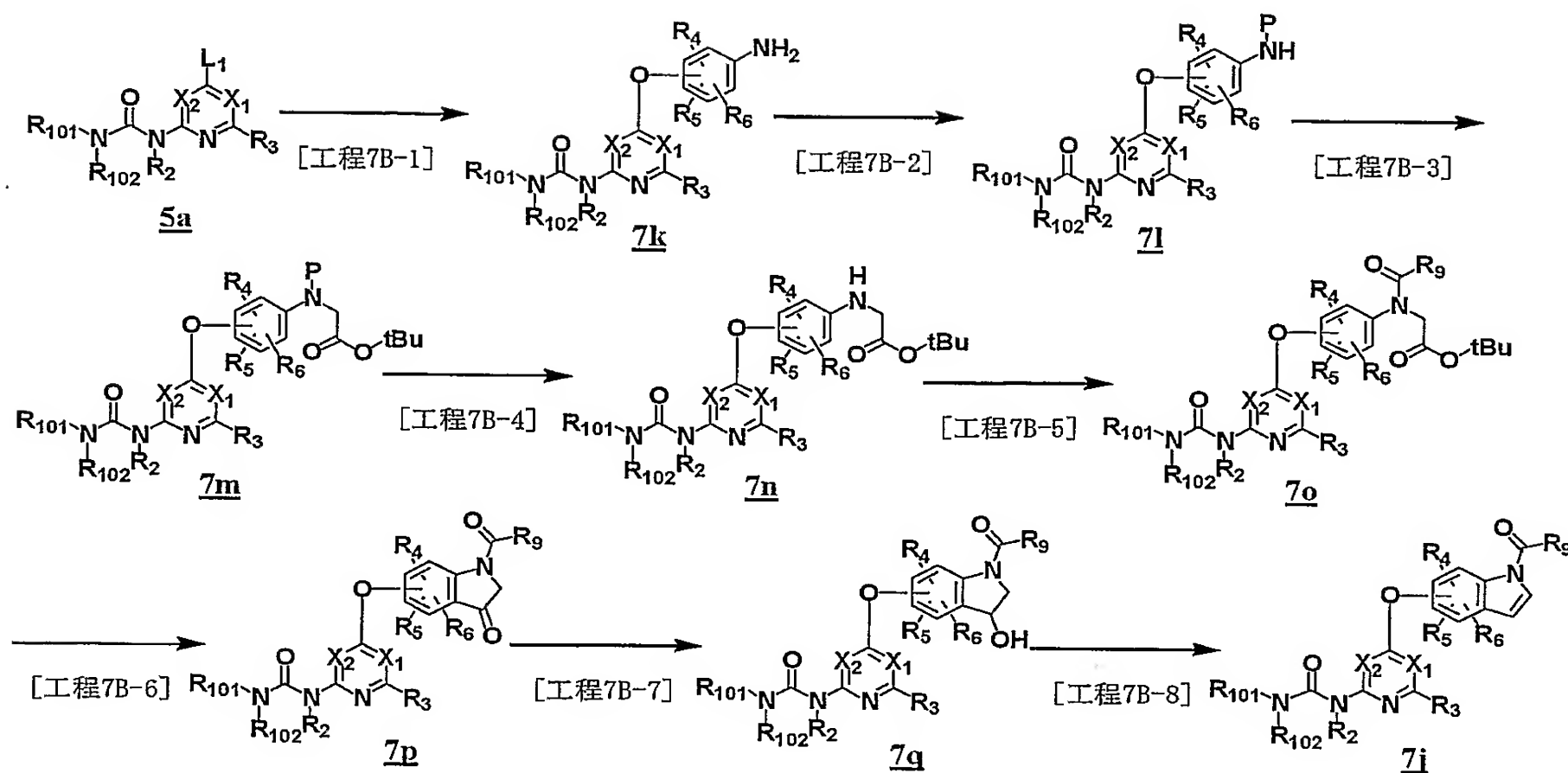
[0080]

＜工程7 A－9＞＜工程7 A－10＞

以後、それぞれ＜工程6－6＞、＜工程1 A－3＞と同様の条件により、化合物（7 j）へ導くことができる。

15

[製造方法7－B]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0081]

<工程7B-1>

- 5 化合物(5a)より化合物(7k)を得る工程である。<工程7A-1>と同様に行うことができる。

[0082]

<工程7B-2>

- 10 化合物(7k)のアミノ基を保護し、化合物(7l)を得る工程である。<工程7A-2>と同様に行うことができる。

[0083]

<工程7B-3>

- 化合物(7l)より化合物(7m)を得る方法である。<工程7A-3>と同様に行うことができる。

15 [0084]

<工程7B-4>

- 化合物(7m)を脱保護し、化合物(7n)を得る工程である。<工程7A-4>

>と同様に行うことができる。

[0085]

<工程7B-5>

化合物(7n)へカルボキサミド基を導入し、化合物(7o)を得る工程である。

5 <工程7A-5>と同様に行うことができる。

[0086]

<工程7B-6>

化合物(7o)より環化体(7p)を得る工程である。<工程7A-6>と同様に行うことができる。

10 [0087]

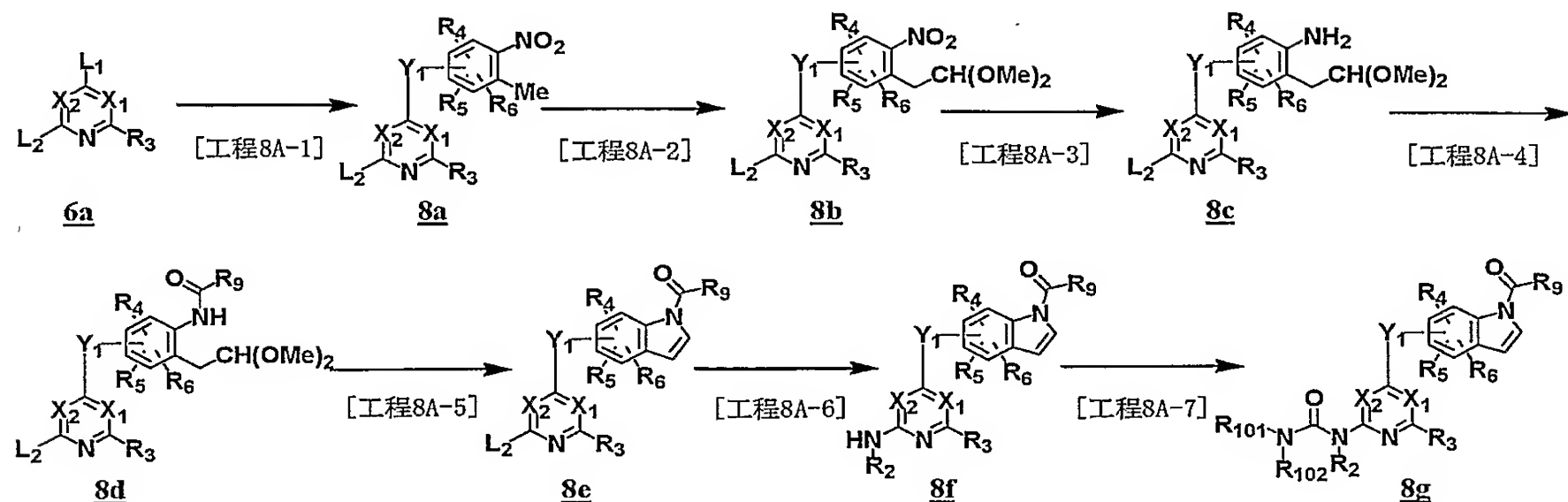
<工程7B-7><工程7B-8>

3-オキシインドリン誘導体(7p)から化合物(7q)を経由してインドール誘導体(7j)に変換する工程である。<工程7A-7><工程7A-8>と同様に行うことができる。

15 [0088]

[製造方法8] 式(Ia)で示される化合物のうち、インドール2,3位(R<sub>8</sub>、R<sub>7</sub>)がともに水素原子である化合物(8g)の別途製造方法

[製造方法8-A]



20 (式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)



[0089]

<工程8A-1>

化合物(6a)とニトロベンゼン誘導体のカップリング反応である。<工程1A-1>と同様の条件で化合物(8a)を得ることができる。

5 [0090]

<工程8A-2>

化合物(8a)より化合物(8b)を得る工程である。Tetrahedron Lett. 39, 71 (1998)に記載の条件により行うことができる。具体的には、ニトロトルエン誘導体とジメチルホルムアミドジメチルアセタールを、  
10 N, N-ジメチルホルムアミド中反応時間10分から30時間、反応温度は室温から加熱還流の温度にて縮合させ、これを酸性条件下メタノール中反応時間10分から30時間、反応温度室温から加熱還流の温度で反応させることにより、ジメチルアセタール体へ誘導できる。

[0091]

15 <工程8A-3>

化合物(8b)の化合物(8c)への還元工程である。鉄-塩化アンモニウム、鉄-酢酸などによる還元などを用いることができる。反応溶媒としてはメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどを使用できる。反応時間は10分から30時間、反応温度は室温から加熱還流の温度  
20 で行うことができる。

[0092]

<工程8A-4>

化合物(8c)をウレア誘導体に変換し、化合物(8d)を得る工程である。<工程7A-5>と同様行うことができる。もしくは、テトラヒドロフランやN, N-ジメチルホルムアミドなどを反応溶媒として例えばクロロ炭酸フェニルなど  
25 を用いてカーバメート誘導体とした後、反応溶媒としてN, N-ジメチルホルム

アミド、ジメチルスルホキシドを用い、反応時間は10分から30時間、反応温度は室温から加熱還流の温度にてアミンと反応させてウレアを導入することもできる。

[0093]

5 <工程8A-5>

化合物(8d)から化合物(8e)への環化の工程である。Tetrahedron Lett. 39, 71 (1998)に記載の条件により行うことができる。具体的には、触媒量のカンファースルホン酸とキノリン存在下、ベンゼン等の溶媒中で加熱還流する方法などが挙げられる。

10 [0094]

<工程8A-6>

化合物(8e)から化合物(8f)を得る工程である。<工程6-6>と同様に行うことができる。

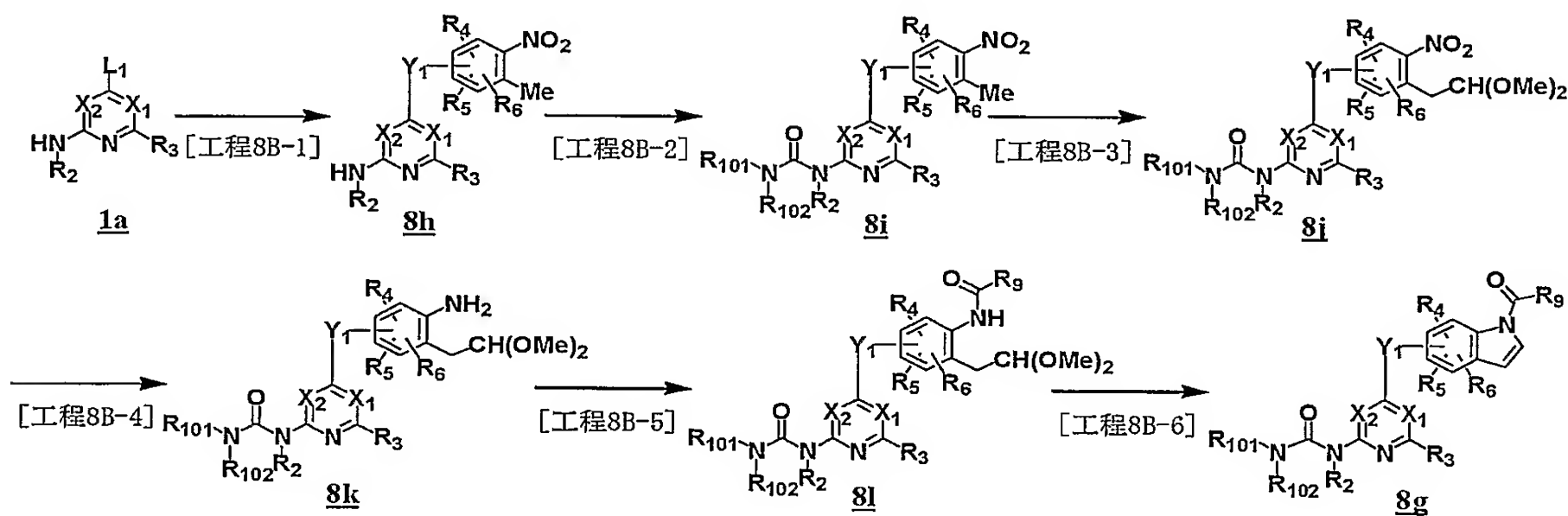
[0095]

15 <工程8A-7>

化合物(8f)から化合物(8g)を得る工程である。<工程7A-10>と同様に行うことができる。

[0096]

[製造方法8-B]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0097]

<工程8B-1>

5 化合物(1a)とニトロベンゼン誘導体のカップリング反応により、化合物(8h)を得る工程である。<工程1A-1>と同様に行うことができる。

[0098]

<工程8B-2>

化合物(8h)へウレアを導入し、化合物(8i)を得る工程である。<工程1A-3>と同様に行うことができる。

10 [0099]

<工程8B-3>

ニトロトルエン誘導体(8i)とジメチルホルムアミドジメチルアセタールの縮合、引き続き、ジメチルアセタール体(8j)へ誘導する工程である。<工程8A-2>と同様に行うことができる。

15 [0100]

<工程8B-4>

化合物(8j)のニトロ基を還元し、化合物(8k)を得る工程である。<工程8A-3>と同様に行うことができる。

[0101]

20 <工程8B-5>

ウレア導入により、化合物(8k)より化合物(8l)を得る工程である。<工程8A-4>と同様に行うことができる。

[0102]

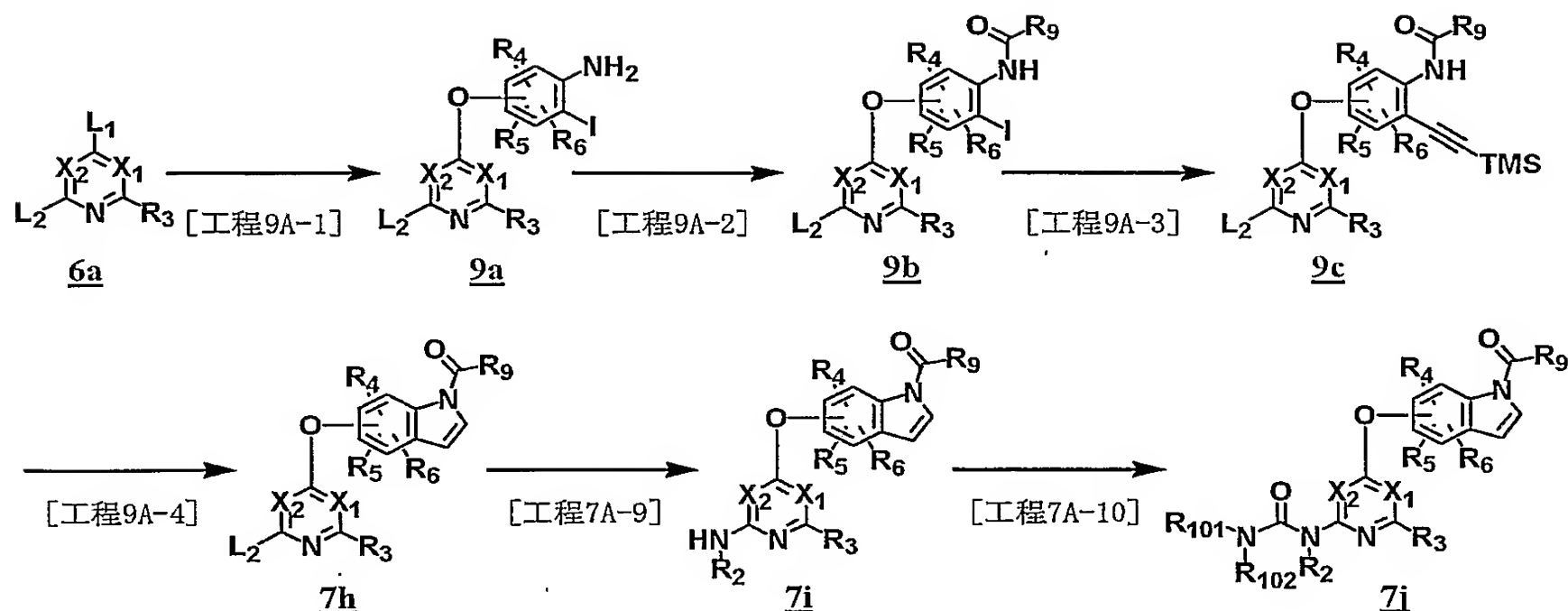
<工程8B-6>

25 化合物(8l)の化合物(8g)への環化の工程である。<工程8A-5>と同様に行うことができる。

[ 0 1 0 3 ]

[製造方法 9] 化合物 (7 j) の別途製造方法

[製造方法 9-A]



5 (式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[ 0 1 0 4 ]

&lt;工程 9 A-1&gt;

化合物 (6 a) とフェノール誘導体とのカップリングにより化合物 (9 a) を得る工程である。具体的に例えば、J. Org. Chem. 62, 6507 (1997) に記載の方法で得られる t-ブチル (2-ヨード-4-((トリイソプロピルシリル) オキシ) フェニル) カルバメートから n-ブチルアンモニウムフロリドなどを作用させて得られる 4-アミノ-3-ヨードフェノールを用いて、<工程 1 A-1>と同様の条件で対応する縮合体を得ることができる。

[ 0 1 0 5 ]

15 <工程 9 A-2>

化合物 (9 a) をウレア誘導体に変換し、化合物 (9 b) を得る工程である。<工程 8 A-4>と同様に行うことができる。

[ 0 1 0 6 ]

&lt;工程 9 A-3&gt;

ヨード体(9b)よりトリメチルシリルアセチレンを用いてアセチレン誘導体(9c)を得る工程である。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムあるいはジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ヨウ化第一銅存在下にて縮合させることができる。反応溶媒はN,N-ジメチルホルムアミドなどが使用でき、反応温度は室温から加熱還流温度、反応時間は10分から30時間である。

[0107]

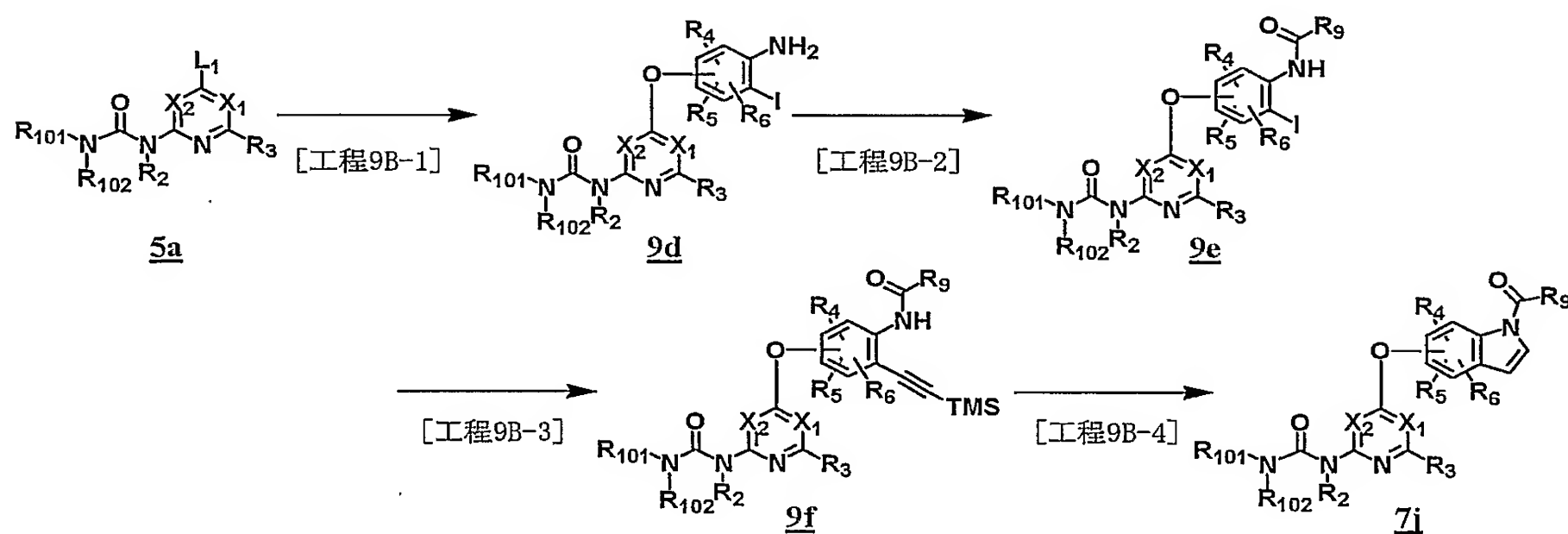
&lt;工程9A-4&gt;

アセチレン誘導体(9c)をヨウ化第一銅存在下加熱することにより環化させ、インドール誘導体(7h)を得る工程である。反応溶媒としてはN,N-ジメチルホルムアミドなどを使用でき、反応温度は80℃から加熱還流温度、反応時間は5分から10時間である。

以下、<工程7A-9>、<工程7A-10>に記載の通り、化合物(7h)から化合物(7j)へと変換できる。

[0108]

[製造方法9-B]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0109]

&lt;工程9B-1&gt;

化合物（5 a）とフェノール誘導体とのカップリングにより化合物（9 d）を得る工程である。＜工程 9 A－1＞と同様に行うことができる。

[0 1 1 0]

＜工程 9 B－2＞

- 5 化合物（9 d）をウレア誘導体に変換し、化合物（9 e）を得る工程である。＜工程 7 A－5＞と同様に行うことができる。

[0 1 1 1]

＜工程 9 B－3＞

- 10 ヨード体（9 e）よりトリメチルシリルアセチレンを用いてアセチレン誘導体（9 f）を得る工程である。＜工程 9 A－3＞と同様に行うことができる。

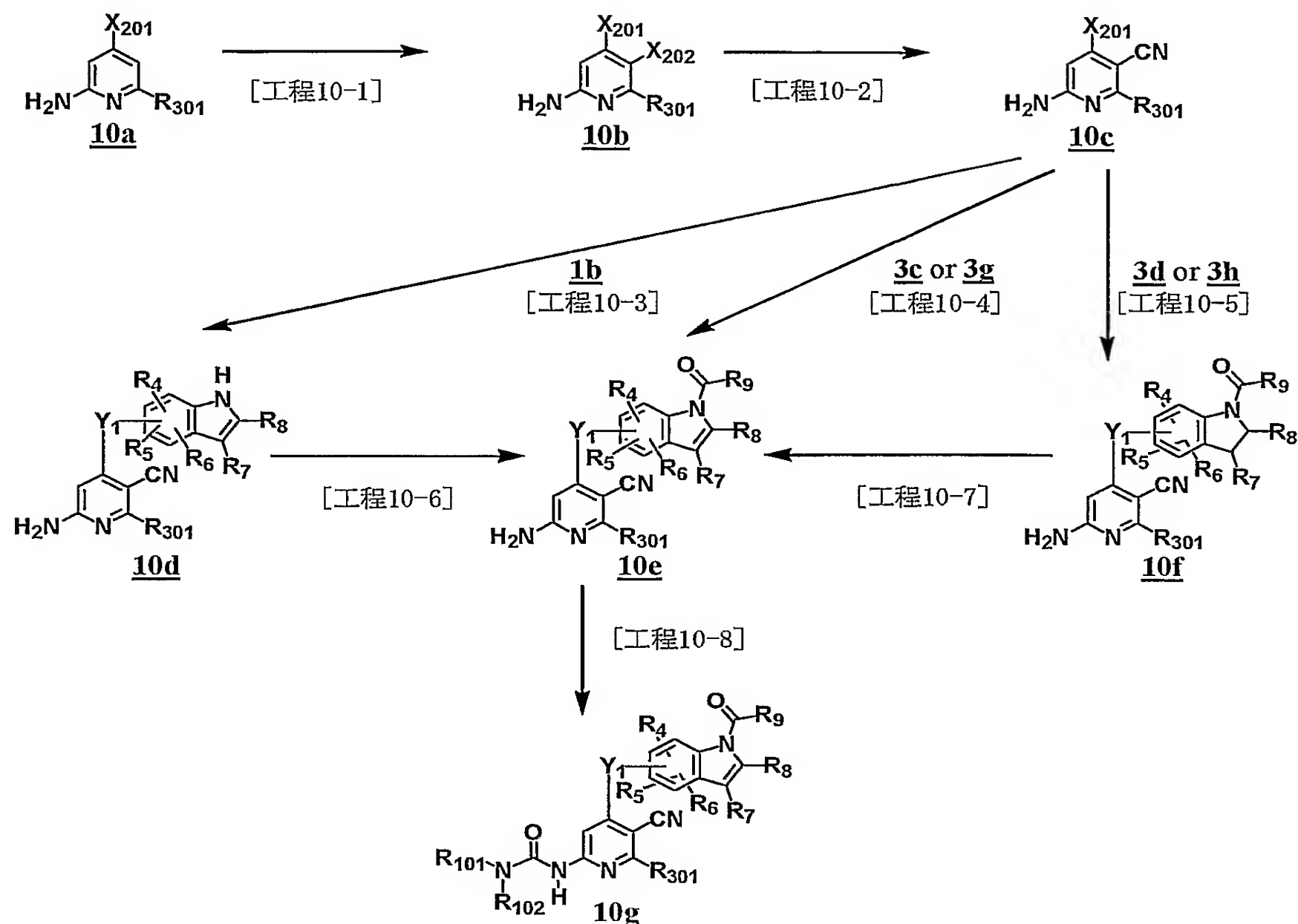
[0 1 1 2]

＜工程 9 B－4＞

- 15 アセチレン誘導体（9 f）をヨウ化第一銅存在下加熱することにより環化させ、インドール誘導体（7 j）を得る工程である。＜工程 9 A－4＞と同様の条件を適用できる。

[0 1 1 3]

- 20 [製造方法 1 0] 式（I a）で示される化合物のうち、Yが酸素原子、硫黄原子、または式 $-NR_Y-$ （ $R_Y$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する）で表される基、 $X_1$ が式 $-C(CN)=$ で表される基、 $X_2$ が式 $-CH=$ で表される基、 $R_2$ が水素原子、 $R_3$ が水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基である化合物（1 0 g）の代表的製造方法



(式中、 $X_{201}$ は塩素原子または臭素原子、 $X_{202}$ は臭素原子またはヨウ素原子を意味する； $R_{301}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する； $X_{201}$ と $X_{202}$ の組み合わせとしては、 $X_{201}$ が塩素原子のときは $X_{202}$ はヨウ素原子または臭素原子が好ましく、 $X_{201}$ が臭素原子のときは $X_{202}$ はヨウ素原子が好ましい；その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0114]

<工程10-1>

- 10 4位に塩素原子または臭素原子を有する2-アミノピリジン誘導体 (**10a**) の5位をブロモ化またはヨード化し、化合物 (**10b**) を得る工程である。例えばヨウ素、N-ブロモスクシンイミド、ブロミン、N-ヨードスクシンイミドなどのハロゲン化剤を用いることができる。反応溶媒としては例えば、N, N-ジメ

チルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、アセトニトリルを用いることができる。反応時間は10分から48時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

[0115]

5 <工程10-2>

化合物(10b)の $X_{2O_2}$ をシアノ基に変換し、化合物(10c)を得る工程である。例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムあるいはジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどのパラジウム触媒存在下、化合物(10b)に対し0.5当量から0.6当量のシアニ化亜鉛、あるいは1.0当量から1.2当量のシアニ化カリウム、トリメチルシリルシアニドを用いる。反応溶媒としては例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランを用いることができる。反応時間は10分から10時間、反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

[0116]

15 <工程10-3><工程10-4><工程10-5>

ピリジン誘導体(10c)とインドールまたはインドリン誘導体を縮合する工程である。インドール誘導体(1b)、1位にカルボキサミド基を有するインドール誘導体(3c)、(3g)、1位にカルボキサミド基を有するインドリン誘導体(3d)、(3h)を用い、<工程1A-1>と同様の条件により、それぞれ化合物(10d)、(10e)、(10f)を得ることができる。

[0117]

<工程10-6>

化合物(10d)のインドール1位をカルボキサミド化し、化合物(10e)を得る工程である。<工程1A-2>と同様に行うことができる。

25 [0118]

<工程10-7>



インドリン誘導体 (10f) をインドール誘導体 (10e) へ酸化する工程である。＜工程 3-9＞と同様の方法を用いることができる。

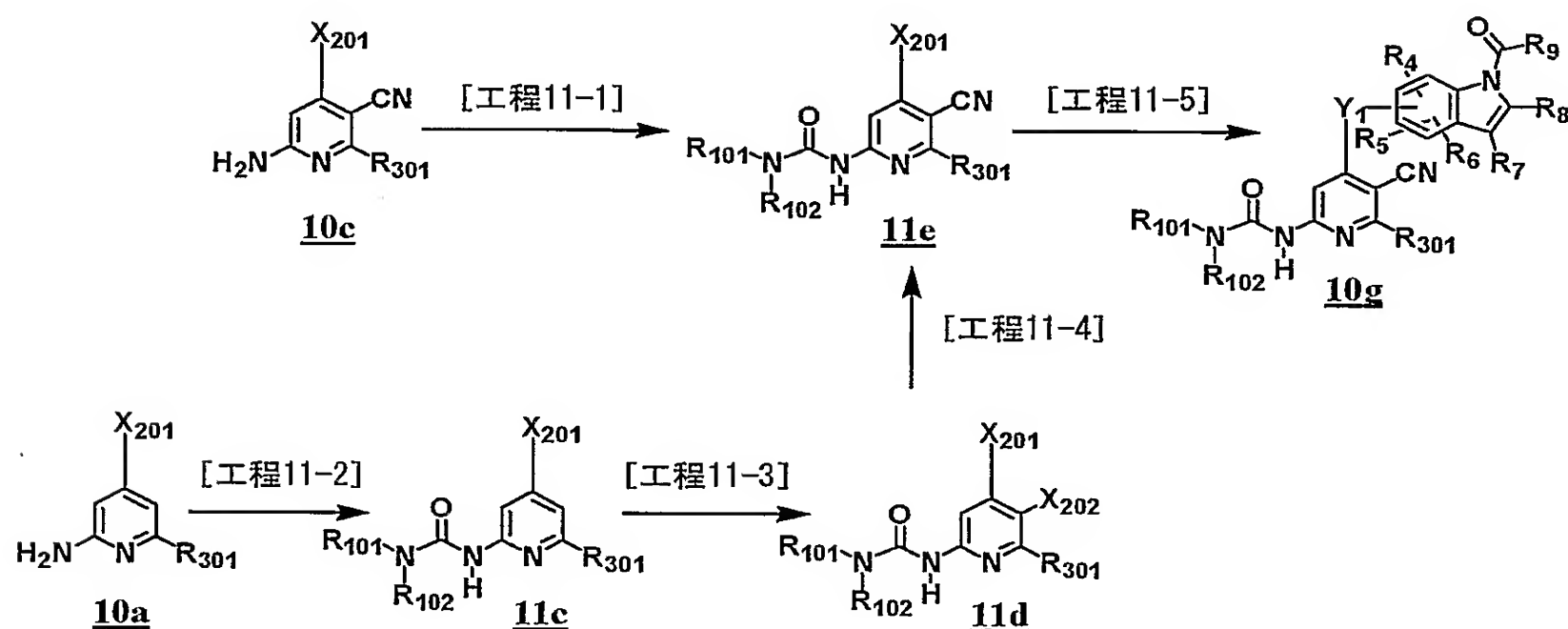
[0119]

＜工程 10-8＞

- 5 化合物 (10e) から化合物 (10g) への変換工程である。＜工程 1A-3＞と同様に行うことができる。

[0120]

[製造方法 11] 化合物 (10g) の別途製造方法



- 10 (式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0121]

＜工程 11-1＞＜工程 11-2＞

アミノピリジン誘導体 (10c)、(10a) からそれぞれ対応するウレア誘導体 (11e)、(11c) への変換工程である。＜工程 1A-3＞と同様に行うことができる。

15

[0122]

＜工程 11-3＞

4位に塩素原子または臭素原子を有する2-ウレイドピリジン誘導体 (11c) の5位をヨード化またはブロモ化し、化合物 (11d) を得る工程である。＜工

程 10-1 > と同様に行うことができる。

[0123]

<工程 11-4>

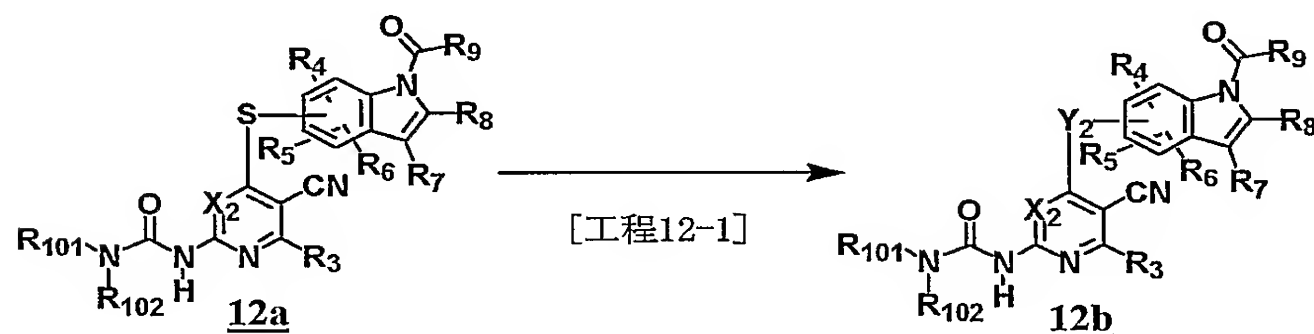
化合物 (11d) の  $X_{2O_2}$  をシアノ基に変換し、化合物 (11e) を得る工程である。<工程 10-2> と同様に行うことができる。

[0124]

<工程 11-5>

ウレアを有するピリジン誘導体 (11e) から化合物 (10g) を得る工程である。<工程 5-2> と同様に行うことができる。

- 10 [製造方法 12] 式 (Ia) で示される化合物のうち、Y がスルフィニル基またはスルホニル基、 $X_1$  が式  $-C(CN)=$  で表される基、 $R_2$  が水素原子である化合物 (12b) の製造方法



(式中、その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

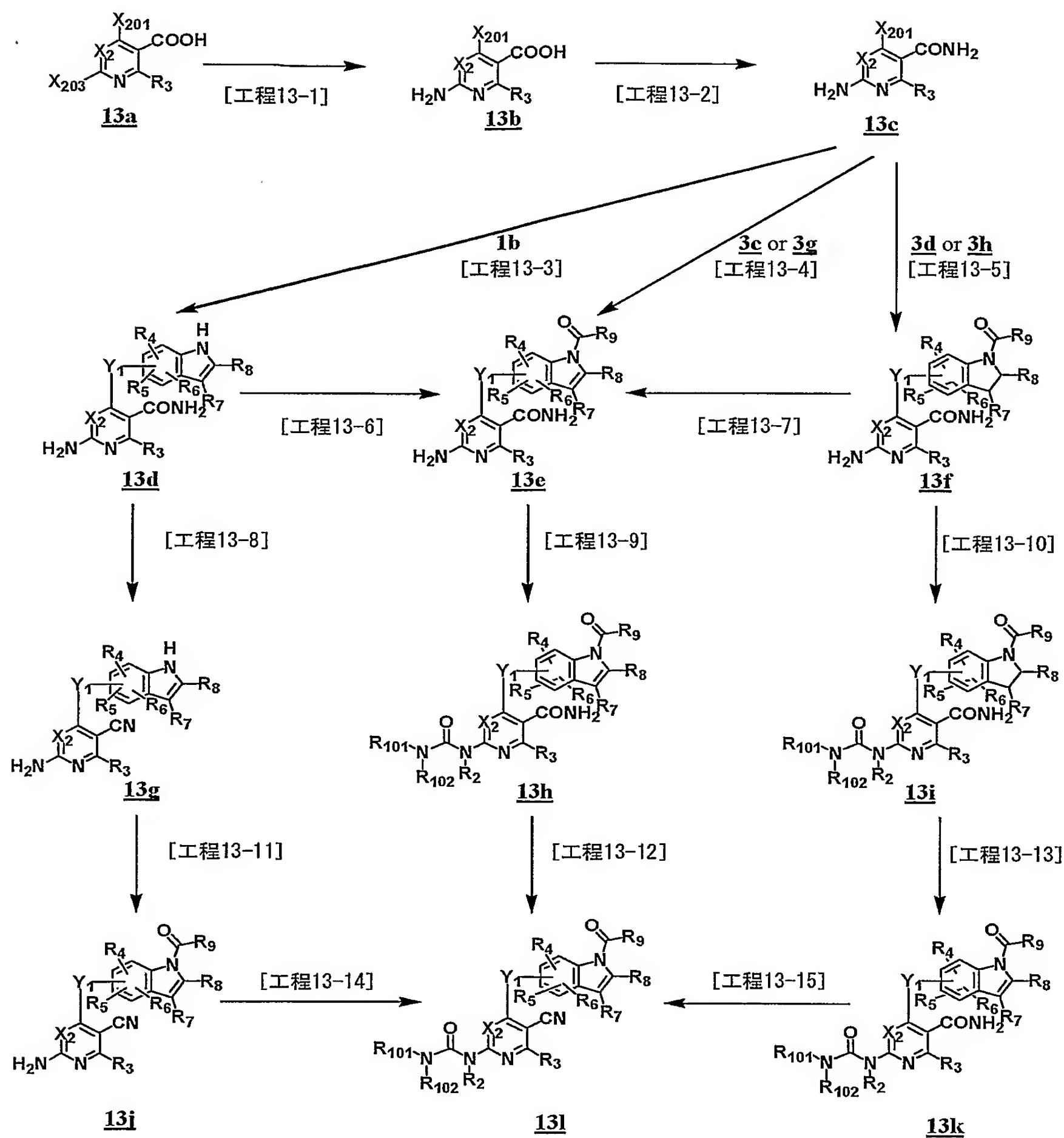
- 15 [0125]

<工程 12-1>

化合物 (12a) の化合物 (12b) への酸化の工程である。<工程 1B-1> と同様に行うことができる。

[0126]

- 20 [製造方法 13] 式 (Ia) で示される化合物のうち、Y が酸素原子、硫黄原子または式  $-NR_Y-$  ( $R_Y$  は水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する)、 $X_1$  が式  $-C(CN)=$  で表される基である化合物 (131) の製造方法



(式中、 $X_{203}$ は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する；その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[0127]

## 5 <工程13-1>

例えば、Acad. Nauk Ukr. SSSR, 1986, P. 36 に報告されている4, 6-ジクロロ

ニコチン酸のような4, 6-ジハロゲンニコチン酸またはその類縁化合物(1 3 a)の $X_{2O_3}$ をアミノ基に変換し化合物(1 3 b)を得る工程である。例えばアンモニア-エタノール溶液などを用いて、反応時間は10分から100時間、反応温度は0℃から加熱還流の温度で行うことができる。

5       [0 1 2 8]

＜工程1 3-2＞

化合物(1 3 b)のカルボキシル基をカルバモイル基に変換し化合物(1 3 c)を得る工程である。例えばオキザリルクロリド、チオニルクロリドを0℃から加熱還流の温度で10分から24時間作用させた後アンモニアを反応させる方法、  
10       あるいは Synthesis [SYNTBF] 1998, 1467-1475 に開示されている、ジエチルシアノホスフェート、塩化アンモニウム、トリエチルアミンを用いる方法などを使うことができる。

      [0 1 2 9]

＜工程1 3-3＞＜工程1 3-4＞＜工程1 3-5＞

15       ピリジンまたはピリミジン誘導体(1 3 c)とインドールまたはインドリン誘導体を縮合する工程である。インドール誘導体(1 b)、1位にカルボキサミド基を有するインドール誘導体(3 c)、(3 g)、1位にカルボキサミド基を有するインドリン誘導体(3 d)、(3 h)を用い、＜工程1 A-1＞と同様の条件により、それぞれ化合物(1 3 d)、(1 3 e)、(1 3 f)を得ることができる。

20       [0 1 3 0]

＜工程1 3-6＞＜工程1 3-11＞

化合物(1 3 d)、(1 3 g)のインドール1位をカルボキサミド化し、化合物(1 3 e)、(1 3 j)を得る工程である。＜工程1 A-2＞と同様に行うことができる。

25       [0 1 3 1]

＜工程1 3-8＞＜工程1 3-12＞＜工程1 3-15＞

化合物 (1 3 d)、(1 3 h)、(1 3 k) のカルバモイル基をシアノ基に変換し化合物 (1 3 g)、(1 3 l) を得る工程である。例えばオキシ塩化リン、チオニルクロリド、無水トリフルオロ酢酸を 0℃から加熱還流の温度で 10 分から 24 時間作用させる方法を用いることができる。

5        [0 1 3 2]

<工程 1 3-9><工程 1 3-10><工程 1 3-14>

アミノピリジンまたはアミノピリミジン誘導体 (1 3 e)、(1 3 f)、(1 3 j) から対応するウレア誘導体 (1 3 h)、(1 3 i)、(1 3 l) への変換工程である。<工程 1 A-3>と同様に行うことができる。

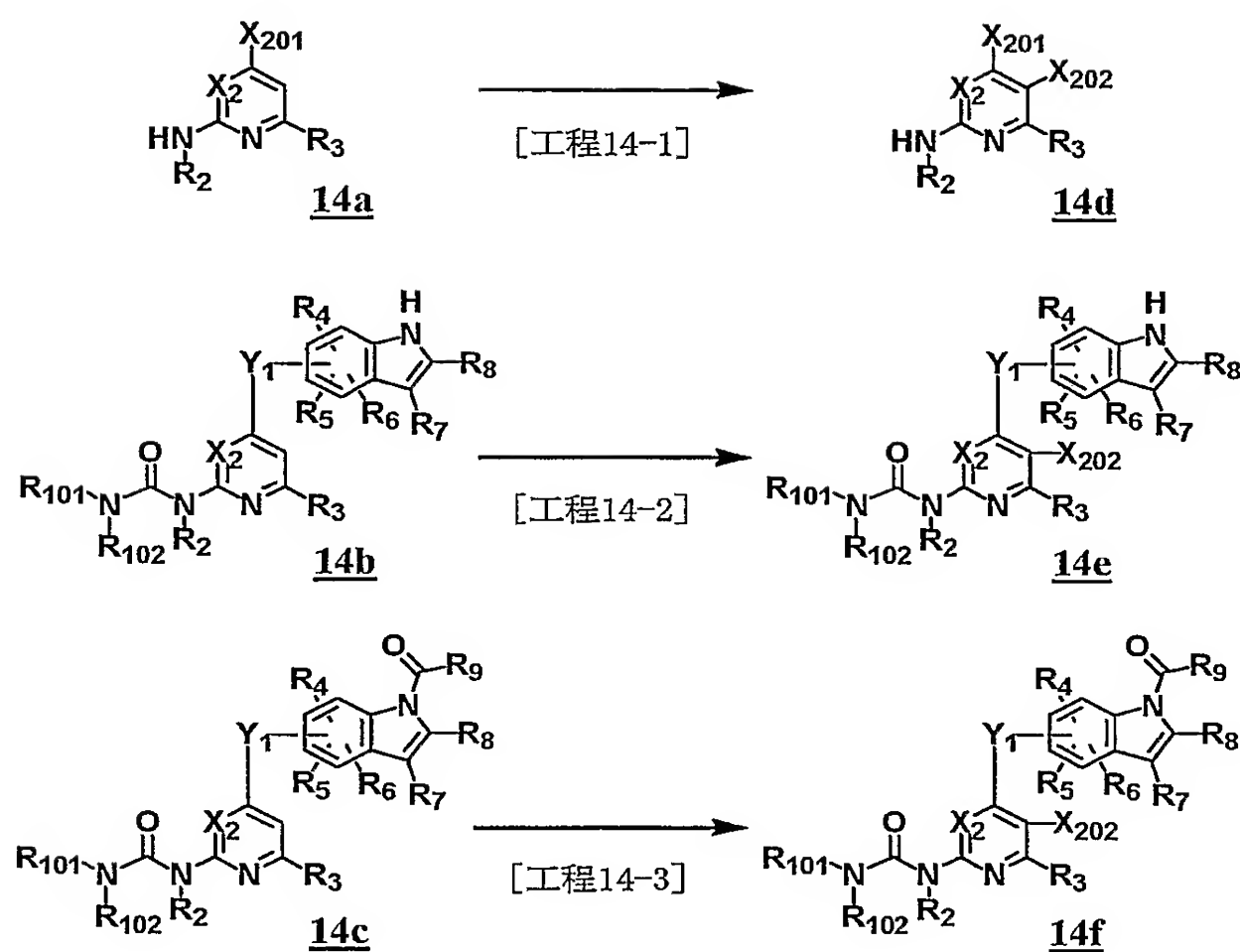
10       [0 1 3 3]

<工程 1 3-7><工程 1 3-13>

インドリン誘導体 (1 3 f)、(1 3 i) をインドール誘導体 (1 3 e)、(1 3 k) へ酸化する工程である。<工程 3-9>と同様の方法を用いることができる。

[0 1 3 4]

15       [製造方法 1 4] 化合物 (1 4 a)、化合物 (1 4 b)、化合物 (1 4 c) のハロゲン化による、化合物 (1 4 d)、化合物 (1 4 e)、化合物 (1 4 f) の代表的製造方法



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

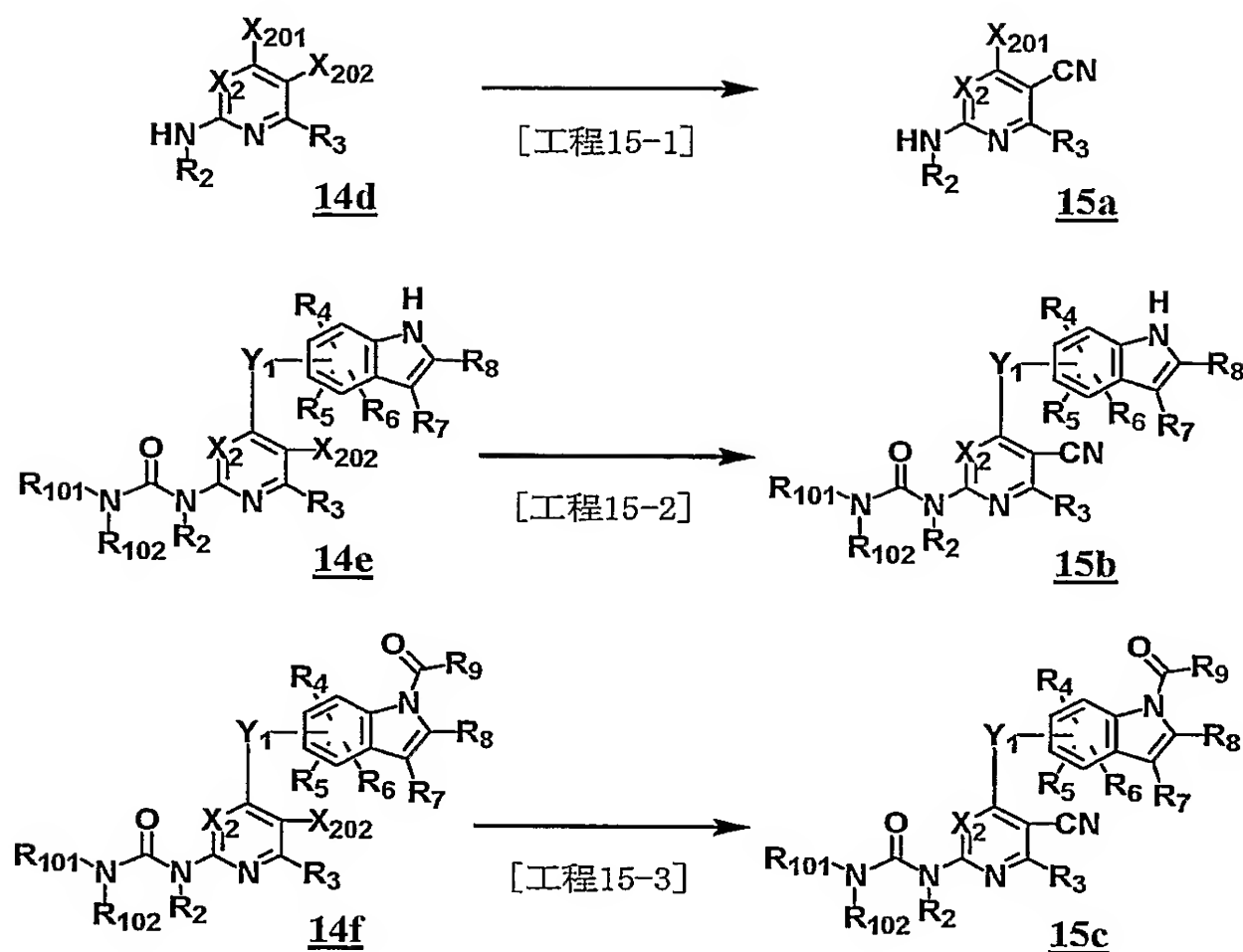
[ 0 1 3 5 ]

<工程 1 4 - 1> <工程 1 4 - 2> <工程 1 4 - 3>

- 5 6員複素環上の置換基を水素原子からハロゲン原子に置換する工程である。<工程 1 0 - 1>と同様にして化合物 (1 4 a) から化合物 (1 4 d)、化合物 (1 4 b) から化合物 (1 4 e)、化合物 (1 4 c) から化合物 (1 4 f) を得ることができる。

[ 0 1 3 6 ]

- 10 [製造方法 1 5] 化合物 (1 4 d)、化合物 (1 4 e)、化合物 (1 4 f) の6員複素環上ハロゲン原子のシアノ基への置換による、化合物 (1 5 a)、化合物 (1 5 b)、化合物 (1 5 c) の代表的製造方法



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

[ 0 1 3 7 ]

<工程 1 5 - 1> <工程 1 5 - 2> <工程 1 5 - 3>

- 5 6員複素環上の置換基をハロゲン原子からシアノ基に置換することにより化合物 (1 4 d) から化合物 (1 5 a)、化合物 (1 4 e) から化合物 (1 5 b)、化合物 (1 4 f) から化合物 (1 5 c) を得る工程である。例えば、化合物 (1 4 d)、化合物 (1 4 e)、化合物 (1 4 f) に対し 0.5 当量から 2.0 当量のシアニ化亜鉛、あるいは 1.0 当量から 3.0 当量のシアニ化銅 (I)、シアニ化カリウム、シアニ化ナトリウム、トリメチルシリルシアニドなどを用いることができる。反応の進行を加速させるために、触媒として例えばテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムあるいはジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムなどのパラジウム触媒、ヨウ化銅 (I)、銅 (0) などを用いることができる。反応溶媒としては例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフランなどを用いることができる。反応時間は 10 分から 2 日間、反応温度は室温から加熱還流の

温度で行うことができる。

[ 0 1 3 8 ]

5 以上の反応終了後、所望により通常の処理法によって、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーや適当な溶媒から再結晶することにより精製することが可能である。

[ 0 1 3 9 ]

10 本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明

15 にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；

20 ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性

25



高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙

げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

#### [0140]

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。

#### [0141]

本発明に係る医薬の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類等により異なるが、通常成人1日当たり100 $\mu$ g～10gであり1～数回に分けて投与する。

#### [0142]

本発明に係る医薬の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口または非経口的に投与することができる。

#### [0143]

本発明に係る化合物の生化学的活性および医薬としての作用効果（血管新生阻害活性、抗腫瘍活性など）は、以下の方法により評価することができる。

#### [0144]

なお、以下の薬理試験例で使用される略号の一覧を示す。

DNA (d e o x y r i b o n u c l e i c a c i d、デオキシリボ核酸)

VEGFR2 (v a s c u l a r e n d o t h e l i a l g r o w t h f

- actor receptor 2、血管内皮増殖因子受容体 2)
- Hepes (N-[2-Hydroxyethyl] piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid]、へぺス(緩衝液))
- MgCl<sub>2</sub> (Magnesium Chloride、塩化マグネシウム)
- 5 MnCl<sub>2</sub> (Manganese Chloride、塩化マンガン)
- Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> (Sodium Orthovanadate (V)、オルトバナジン(V) 酸ナトリウム)
- ATP (Adenosine 5'-Triphosphate、アデノシン 5'-三リン酸)
- 10 EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid、エチレンジアミン四酢酸)
- HTRF (Homogenous Time-Resolved Fluorescence、時間分解蛍光)
- FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor 1、線維芽細胞増殖因子受容体 1)
- 15 PDGFR $\beta$  (Platelet derived growth factor receptor  $\beta$ 、血小板由来増殖因子受容体  $\beta$ )
- HGFR (Hepatocyte growth factor receptor、肝細胞増殖因子受容体)
- 20 EGFR (Epidermal growth factor receptor、上皮増殖因子受容体)
- Tris (Tris(hydroxymethyl) aminomethane、トリス(緩衝液))
- NaCl (Sodium Chloride、塩化ナトリウム)
- 25 BSA (Bovine Serum Albumin、牛血清アルブミン)
- HRP (Horseradish peroxidase、ホースラディッシュ

パーオキシダーゼ)

EGTA (E t h y l e n e g l y c o l b i s (2 - a m i n o e t h y  
l e t h e r) - N, N, N', N' - t e t r a a c e t i c a c i d、  
エチレングリコールビス (2 - アミノエチルエーテル) - N, N, N', N' -  
5 四酢酸)

SDS (S o d i u m D o d e c y l s u l f a t e、ドデシル硫酸ナトリウ  
ム)

NP-40 (N o n i d e t P - 4 0、ノニデットP-40)

PCR: p o l y m e r a s e c h a i n r e a c t i o n, ポリメラーゼ  
10 連鎖反応

RT-PCR: r e v e r s e t r a n s c r i p t i o n - p o l y m e r  
a s e c h a i n r e a c t i o n, 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

RNA: r i b o n u c l e i c a c i d, リボ核酸

cDNA: c o m p l e m e n t a r y D N A, 相補的DNA

15 cRNA: c o m p l e m e n t a r y R N A, 相補的RNA

dNTP: d A T P, d C T P, d G T P, d T T P から成る混合物

UTP: U r i d i n e 5' - t r i p h o s p h a t e、ウリジン 5' -  
三リン酸

CTP: C y t i d i n e 5' - t r i p h o s p h a t e、シチジン 5'  
20 -三リン酸

dATP: 2' - D e o x y a d e n o s i n e 5' - t r i p h o s p h a  
t e、2' - デオキシアデノシン 5' - 三リン酸

dCTP: 2' - D e o x y c y t i d i n e 5' - t r i p h o s p h a t  
e、2' - デオキシシチジン 5' - 三リン酸

25 dGTP: 2' - D e o x y g u a n o s i n e 5' - t r i p h o s p h a  
t e、2' - デオキシグアノシン 5' - 三リン酸

dUTP: 2'-Deoxyuridine 5'-triphosphate、  
2'-デオキシウリジン 5'-三リン酸

GAPDH: glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase

5 FBS: Fetal bovine serum, ウシ胎児血清

PBS: Phosphate buffered saline, リン酸緩衝生理食塩水

10 MTT: MTT (3-[4, 5-Dimethylthiazol-2-yl]-2, 5-diphenyltetrazolium bromide; Thiazolyl blue)

DMSO: Dimethyl sulfoxide, ジメチルスルホキシド

PDGF: Platelet derived growth factor, 血小板由来増殖因子

EGF: Epidermal growth factor, 上皮増殖因子

15 FGF2: Fibroblast growth factor 2, 繊維芽細胞増殖因子 2

VEGF: Vascular endothelial growth factor, 血管内皮増殖因子

HGF: Hepatocyte growth factor, 肝細胞増殖因子

20 TNF- $\alpha$ : Tumor Necrosis factor alpha, 腫瘍壊死因子アルファ

FCS: Fetal Calf Serum

EGM-2: Endothelial Cell Growth Medium-2

25 [0145]

薬理試験例 1: 血管新生因子刺激による血管内皮細胞の sandwich t

t u b e f o r m a t i o n (管腔形成) に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (H U V E C) は報告されている方法 (新化学実験講座 “細胞培養技術”、p. 197-202) に従って単離し、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中 (37℃) において EGM-2 培地 (クロネティクス社より購入) を用いて c o n f l u e n t になるまで培養した。

[0146]

C o l l a g e n : 5 x R P M I 1640 : 再構成用緩衝液 (以上、新田ゼラチン社より購入) の 7 : 2 : 1 の氷冷混合液を、24 ウェルプレートの各ウェルに 0.4 ml ずつ分注した。5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中 (37℃) で 40 分間静置してゲル化させた後、各ウェルに血管新生因子である 20 ng/ml FGF2 (G I B C O B R L 社より購入) と 10 ng/ml EGF (G I B C O B R L 社より購入)、もしくは 25 ng/ml VEGF (和光純薬より購入) と 10 ng/ml EGF、もしくは 30 ng/ml HGF (R & D 社より購入) と 10 ng/ml EGF を加えた内皮細胞培養用無血清培地 (S F M、ギブコ社より購入) による H U V E C の細胞懸濁液を 0.4 ml (細胞数は使用する H U V E C のロットによって多少異なるが、1 ~ 1.2 × 10<sup>5</sup> 個の細胞を用いた。) ずつ加え、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中 (37℃) で一晩培養した。翌日、上層の培地を吸引除去後、c o l l a g e n : 5 x R P M I 1640 : 再構成用緩衝液 (以上、新田ゼラチン社より購入) の 7 : 2 : 1 の氷冷混合液を 0.4 ml ずつ重層し、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中 (37℃) で 4 時間静置しゲル化させた。上層に上記の各血管新生因子と希釈した被検物質を含む S F M の溶液 1.5 ml を加え 5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中 (37℃) で培養した。被検物質添加後 4 日目に各ウェルの培養上清を吸引除去後、P B S に溶解した 3.3 mg/ml M T T (シグマ社より購入) 溶液 0.4 ml を各ウェルに加え 5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中 (37℃) で約 2 時間培養した。各ウェルの c o l l a g e n ゲル内に形成された管腔 (t u b e) が M T T により染色され、その管腔像を

コンピューター（マッキントッシュ）に取り込み、管腔の全長を画像解析ソフト「Mac Scope」（三谷商事より購入）により求めた。被検物質を添加していないウェル内に形成された管腔の全長に対する、被検物質を添加したウェル内に形成された管腔の全長の比を％表示で求め、この比の値から各被検物質が管腔の形成を50％阻害するのに必要な濃度（ $IC_{50}$ ）を求めた。その結果を表1に示す。

[0147]

[表1]

実施例番号	VEGF刺激管腔形成 $IC_{50}$ (nM)	FGF2刺激管腔形成 $IC_{50}$ (nM)
39	5.1	470
41	2.1	250
46	7.0	470
47	5.8	120
53	6.7	440
78	3.0	450
参考例1	35	>10000

[0148]

#### 薬理試験例2：受容体型チロシンキナーゼ活性に対する阻害能の測定

このアッセイは、被験物質のチロシンキナーゼ活性を阻害する能力を決定する。VEGFR2の細胞質ドメインをコードするDNAは、全遺伝子合成（Edwards M、International Biotechnology Lab 5（3）、19-25、1987）またはクローニングにより得られる。次いで、これらは、適切な発現系において発現されることにより、チロシンキナーゼ活性を有するポリペプチドが得られる。例えば、昆虫細胞（insect cell 11）において組み換えタンパク質の発現により得られたVEGFR2の細胞質ドメインが、固有のチロシンキナーゼ活性を示すことが見出された。VEGFR2（Genbank取得番号L04947）の場合、細胞質ドメインをコードする1.7kbのDNAフラグメントであり、リジン791から始まり、かつ終止

5 コドンを含み、Termanら (Oncogene、6 (9)、1677-1683、1991) に記載されているDNAフラグメントを、human placental cDNA library (クロンテック社より購入) から単離し、そしてバキュロウイルスエクスペクションベクター (pFastBacHis (GIBCO BRL社より購入)) にクローニングした。この組み換え構築物を昆虫細胞 (*Spondoptea frugiperda* 9 (Sf9)) にトランスフェクトし、組み換えバキュロウイルスを調製した (組み換えバキュロウイルスの調製および使用は、標準テキスト (Bac-To-Bac Baculovirus Expression System (GIBCO BRL社)) に見出され得る)。他のチロシンキナーゼについても、アッセイにおける使用のために、リジン398から開始する細胞質フラグメント (FGFR1、Genbank取得番号X52833)、リジン558から開始する細胞質フラグメント (PDGFR $\beta$ 、Genbank取得番号M21616) またはリジン974から開始する細胞質フラグメント (HGFR、Genbank取得番号J02958) は、同様の方法でクローニングおよび発現され得る。EGFRはシグマ社 (製品番号E-2645) より購入した。

[0149]

20 VEGFR2のチロシンキナーゼ発現のために、Sf9細胞をVEGFR2組み換えウイルスによって感染させ、そして48時間後に収集した。収集した細胞を、氷冷したリン酸緩衝化生理食塩水 (PBS) で洗浄し、次いで氷冷したLysis Buffer (50mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、100mM KCl、1mMフェニルメチルスルホニルフルオライド)、1% (v/v) NP-40) を $1.5 \times 10^8$ 個の細胞当たり  
25 りに20ml使用して再懸濁した。懸濁液を4℃にて12000rpmで30分間遠心分離し、上清を得た。この上清をBuffer A (20mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-メルカプトエタノール、500mM KC



1、20 mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール) で平衡化した Ni-NTA アガロースカラム (3 ml、キアゲン社より購入) に添加した。このカラムを Buffer A で 30 ml、次いで Buffer B (20 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、1 M KCl、10% (v/v) グリセロール) で 6 ml、さらに Buffer A 6 ml で洗淨した。洗淨後、Buffer C (20 mM Tris-HCl (pH 8.5)、5 mM 2-メルカプトエタノール、100 mM KCl、100 mM イミダゾール、10% (v/v) グリセロール) 6 ml で溶出させた。この溶出液を透析膜 (Spectrum Laboratories 社より購入) に入れ、透析バッファー (20 mM Tris-HCl (pH 7.5)、10% (v/v) グリセロール、1 mM ジチオスレイトール、0.1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ 、0.1 mM EGTA) で透析した。透析後、SDS 電気泳動に供し、クマジーブリリアントブルー染色において分子量約 100 kDa に検出されるリコンビナント蛋白質 (His 6-VEGFR 2、N 末にヒスチジン 6 個を融合させた VEGFR 2 の細胞質ドメイン) を、BSA (牛血清アルブミン、シグマ社より購入) を標準物質として蛋白定量を行った後、使用するまで  $-80^\circ\text{C}$  に保存した。FGFR 1 の細胞質ドメイン、PDGFR  $\beta$  の細胞質ドメインまたは HGFR の細胞質ドメインについても同様の方法を用いて、それぞれの N 末にヒスチジン 6 個を融合させたリコンビナント蛋白質 (His 6-FGFR 1、His 6-PDGFR  $\beta$  または His 6-HGFR) を得た。

#### [0150]

チロシンキナーゼ反応は以下の通り行った。例えば VEGFR 2 の場合、96 ウェル丸底プレート (NUNC 社、製品番号 163320) の各ウェルに、キナーゼ反応液 (200 mM HEPES (pH 7.4)、80 mM  $\text{MgCl}_2$ 、16 mM  $\text{MnCl}_2$ 、2 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ ) 10  $\mu\text{l}$ 、ビオチン結合ポリ (Glu 4: Tyr 1) (biotin-poly (GT)、シーアイエスダイアグノス

ティック社より購入) 250 ng (蒸留水で15倍希釈したものを6  $\mu$ l)、His 6-VEGFR2 15 ng (0.4% BSA溶液で240倍希釈したものを10  $\mu$ l) およびジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質 (0.1% BSA溶液で100倍希釈したものを4  $\mu$ l) 添加して30  $\mu$ lにした。次いで、4  $\mu$ M ATP (蒸留水で希釈) を10  $\mu$ l 添加して30℃で10分間インキュベーション後、500 mM EDTA (pH 8.0) を10  $\mu$ l 添加した。

[0151]

チロシンリン酸化 biotin-poly (GT) は、Homogenous Time-Resolved Fluorescence 法 (HTRF 法) を用いて測定した (Analytical Biochemistry、269、94-104、1999)。すなわち、上記キナーゼ反応溶液を96ウェル黒色ハーフプレート (コスター社、製品番号3694) に移し、ユーロピウムクリプテートをラベルした抗ホスホチロシン抗体 (Eu (K)-PY20、シーアイエスダイアグノスティック社より購入) 7.5 ng (20 mM HEPES (pH 7.0)、0.5 M KF、0.1% BSA溶液で250倍希釈したものを25  $\mu$ l) およびXL665をラベルしたストレプトアビジン (XL665-SA、シーアイエスダイアグノスティック社より購入) 250 ng (20 mM HEPES (pH 7.0)、0.5 M KF、0.1% BSA溶液で62.5倍希釈したものを25  $\mu$ l) を添加し、室温で30分間放置後、ディスカバリーHTRFマイクロプレートアナライザー (パッカー社製) で、励起波長337 nm照射時の665 nmおよび620 nmの蛍光強度を測定した。Biotin-poly (GT) のチロシンリン酸化率は、シーアイエスダイアグノスティック社のHTRF標準実験法テキストに記載されているdelta F%値で表される。被験物質非存在下でのHis 6-VEGFR2添加によるdelta F%値を100%、被験物質およびHis 6-VEGFR2非存在下でのdelta F%値を0%として、被験物質存在下でのdelta F%値の比率 (%) を求めた。この比率 (%) に

より VEGFR 2 キナーゼ活性を 50% 阻害するのに必要な被験物質の濃度 (IC<sub>50</sub>) を算出した。

[0152]

FGFR1、EGFR または HGFR キナーゼ活性に対する阻害能の測定は、  
5 それぞれ His6-FGFR1 を 15 ng、EGFR を 23 ng または His6-HGFR を 30 ng 用いて、上述したチロシンキナーゼ反応および HTRF 法を用いた。PDGFR  $\beta$  キナーゼ活性に対する阻害能の測定は、His6-PDGFR  $\beta$  を 50 ng 用いて、上述したチロシンキナーゼ反応を行った後、以下の方法でチロシンリン酸化 biotin-poly (GT) を検出した。すなわち、  
10 キナーゼ反応液を 96-well streptavidin-coated plate (PIERCE 社、製品番号 15129) に添加し、室温で 30 分間インキュベーションした。洗浄液 (20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05% Tween-20、0.1% BSA) 150  $\mu$ l で 3 回洗浄し、Anti-phosphotyrosine (PY20) -  
15 HRP conjugate (Transduction Laboratories 社、製造番号 P-11625) 70  $\mu$ l (20 mM Tris-HCl (pH 7.6)、137 mM NaCl、0.05% Tween-20、1% BSA で 2000 倍に希釈) を添加して、室温で 1 時間インキュベーションした。インキュベーション後、洗浄液 150  $\mu$ l で 3 回洗浄して、TMB Membrane  
20 Peroxidase Substrate (フナコシ社、製造番号 50-5077-03) を 100  $\mu$ l 添加して反応を開始した。室温で 10 分放置後、1 M リン酸を 100  $\mu$ l 添加し反応を止めて、マイクロプレートリーダー (BIO KINETICS READER EL304、BIO-TEK INSTRUMENTS 社製) により 450 nm の吸光度を測定した。被験物質を添加せずに His6-PDGFR  $\beta$  を添加した場合の吸光度を 100%、被験物質および His6-PDGFR  $\beta$  を添加していない場合の吸光度を 0% とし、被験物質存在

下での吸光度率を求めた。この吸光度率により PDGFR  $\beta$  キナーゼ活性を 50% 阻害するのに必要な被験物質の濃度 ( $IC_{50}$ ) を算出した。その結果を表 2 に示す。

[ 0 1 5 3 ]

[表 2]

実施例番号	VEGFR2キナーゼ	FGFR1キナーゼ
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)
7	8.0	26
11	3.0	47
18	3.0	70
28	4.5	4.1
32	9.3	16
33	7.1	12
34	8.4	22
36	3.4	16
37	4.8	1.2
39	4.5	6.3
40	5.7	6.9
41	6.1	3.2
43	6.4	18
44	7.7	14
46	32	12
47	40	21
50	5.0	13
53	3.8	2.1
68	37	52
79	9.8	25
81	12	38
82	15	24
88	14	24
104	3.9	19
116	14	87
119	21	120
139	6.3	190
206	4.1	3.5
207	4.6	12
208	7.7	6.8
209	17	29
210	8.1	40
211	45	36
212	8.6	19
213	10	330
参考例1	45	600

[ 0 1 5 4 ]

薬理試験例 3 : マウス皮下空気嚢法を用いた *i n v i v o* 血管新生誘導活性

の評価

(1) VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 発現ベクターの構築

ヒト placenta cDNA library (東洋紡) をテンプレートとし、VEGFの配列番号1 (5' CCGGATCCATGAAC TTTCTGCTG 3') 及び配列番号2 (5' GTGAATTCTGTATCGATCGTT 3') を primer としてPCRを行った。PCR反応終了後に5' 末端をリン酸化し1. 2% アガロースゲル電気泳動にて約600bp DNA bandを分離した。Self ligationによってpolymerizeした後、cDNAをEcoRI、BamHI で切断し、pUC19ベクターのEcoRI、BamHI 部位へ挿入した。その後、大腸菌JM83へtransformし、形質転換したcloneよりplasmidを回収した。PlasmidよりVEGF cDNA fragmentをHindIII、EcoRIで切り出した後、pIRES2-rsGFPベクターに挿入し、蛋白発現用のpIRES2-rsGFP/VEGFを得た。

[0155]

(2) VEGF高発現株の作製

ヒト膀胱癌細胞株KP-1 ( $3 \times 10^6$ 細胞) を10%FCS含有RPMI 1640培地で一晚培養した後、pIRES2-rsGFP/VEGFの3 $\mu$ gをEffctene Transfection Reagent Kit (QIAGEN) を用いてKP-1細胞へ導入した。Geneticin600 $\mu$ g/mlを含む10%FCS含有RPMI 1640培地で培養し、薬剤耐性細胞を選択した。更に、cell sorter (Becton Dickinson) により、GFP高発現細胞群を採取し、VEGF高発現KP-1細胞 (KP-1/VEGF) とした。

[0156]

## (3) 培養液上清中のVEGF量の測定

KP-1/VEGFを $5 \times 10^5$ 細胞/mlに調整し、各0.5mlを24穴  
plateのウェル内に注入して37℃下、24時間培養した。培養上清を回収  
しVEGF測定キット（株・免疫生物研究所）を用いてVEGFを定量し、高発  
5 現を確認した。

[0157]

## (4) マウス皮下空気嚢法を用いたin vivo血管新生誘導活性の評価

ミリポアリング（日本ミリポア社）を $0.45 \mu m$ のデュポアフィルターメ  
ンブラン（日本ミリポア社）でシールしてチャンバーを作製する。このチャンバー  
10 内へ0.17mlのコラーゲンゲルに懸濁した $3 \times 10^6$ 個のヒト膀胱癌KP-  
1/VEGF細胞を注入口から注入し、封入した。次に、麻酔下に6週齢のC5  
7BL/6N雌マウスの背部皮下に約10mlの空気を注入して空気嚢を作製し、  
そこに先のチャンバーを移植した。移植が終了してから約6時間後に0.5% m  
e t h y l c e l l u r o s eに懸濁した被験物質を経口投与（0.1ml/  
15 10g体重）し、以後1日1回4日間連続投与した。

[0158]

チャンバー移植後4日後に、 $^{51}Cr$ （Amersham Pharmacia）  
ラベルしたマウス赤血球（ $2.5 \times 10^6$ cpm/ml）をチャンバーを移植し  
たマウス尾静脈から0.2ml注射した。一定時間後チャンバーに接した部分の  
20 皮膚を切除、凍結した後に、チャンバーに接した部分のみを正確に切り離し、γ  
—カウンターにて放射活性を測定した。放射活性から血液量を計算し、in v  
i v o血管新生誘導活性の指標とした。コラーゲンゲルのみを封入したチャンバ  
ーを移植した場合の血液量を前記の血液量より差し引いた値を血管新生量とした  
。尚、実験はコントロール（溶媒投与群）は1群10匹、化合物投与群は1群5  
25 匹で行った。コントロールの血管新生量に対する被験物質投与後の血管新生量の  
割合（%）を表3に示す。

[0159]

[表3]

実施例番号	投与量 (mg/kg/day)	
	30	100
46	59.9%	43.7%
47	87.4%	39.5%
53	43.3%	44.4%

[0160]

5 薬理試験例4：皮下移植モデルを用いたK P - 1 / V E G F細胞に対する抗腫瘍活性の評価

10  $1 \times 10^7 / \text{ml}$  の濃度でP B Sに懸濁したV E G F高発現膀胱癌細胞 (K P - 1 / V E G F) を6週齢の雌 B a l b / c (n u / n u) マウスの右脇腹皮下部に0.1 mlの容量で移植した。腫瘍体積が約100 mm<sup>3</sup>になった時点から

15 、被験物質は週5日のスケジュールで1日2回、2週間にわたり経口投与とした。被験物質は0.1 ml / 10 g体重の投与容量になるように、0.5% m e t h y l c e l l u r o s eに懸濁した。腫瘍サイズは、経時的に1週間に2回、ノギスを用いて測定した。なお、腫瘍体積はノギスで腫瘍の長径と短径を測定し、 $1/2 \times (\text{長径} \times \text{短径} \times \text{短径})$  で計算した。尚、実験はコントロール (溶媒投与群) は1群10匹、被験物質投与群は1群5匹で行った。コントロールの腫瘍体積に対する被験物質投与後の腫瘍体積の割合 (%) を表4に示す。

[0161]

[表4]

実施例番号	投与量 (mg/kg/day)			
	6	20	60	200
46	77.7%	59.3%	60.0%	36.2%
47	80.5%	64.6%	45.3%	33.6%
53	73.1%	60.4%	48.4%	37.9%

20 [0162]



薬理試験例5：Matrigelを用いたマウス血管新生モデルにおける血管新生阻害活性の評価

既に報告されている方法 (Lab. Invest., 67 (4), 519-528, 1992) に準じて実験を行った。即ち、PBSに溶かした $10\mu\text{g}/\text{ml}$  Recombinant FGF-2 (Invitrogenより購入) を Matrigel Matrix (BD Biosciencesより購入) に添加して $1\mu\text{g}/\text{ml}$ に調製し、このMatrigel MatrixとRecombinant FGF-2の混合物 $300\mu\text{l}$ を6週齢のBalb/c nu/nuマウス腹部の正中線上の皮下に注入した。

[0163]

その後0.5% methyl celluloseなどに懸濁した被験物質を、経口投与で1日1回または1日2回7日間連続投与した。

[0164]

7日後、移植したMatrigelを取り出し、 $300\mu\text{l}$ の水を添加し鋏で切り刻んだ。一晚冷暗所で放置し、Matrigel中のhemoglobinを十分に抽出した後、遠心によって得られた上清 $100\mu\text{l}$ とDrabkin's solution (Sigmaより購入) $100\mu\text{l}$ を暗所、室温にて1時間反応させた。その後、測定波長 $550\text{nm}$ 、対照波長 $660\text{nm}$ での反応液の吸光度を測定し、hemoglobinをスタンダードとして求めた検量線から、Matrigel中のhemoglobin量( $\text{g}/\text{ml}$ )を算出した。

[0165]

尚、実験はコントロール (溶媒投与群) は1群8匹、化合物投与群は1群6匹で行った。

[実施例]

[0166]

本発明に係る化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造するこ

とができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明に係る化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

[ 0 1 6 7 ]

実施例 1 N 1-エチル-5-(2-((メトキシルアミノ)カルボニル)アミノ  
5 -4-ピリミジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-エチル-5-(2-アミノ-4-ピリミジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (691mg, 2.32mmol) とクロロ炭酸フェニルから製造例 27-2 と同様な手法により、フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリミジル)カルバメート粗精製物  
10 (546mg, 1.31mmol, 56.3%) を淡褐色粉末として得た。カルバメート粗精製物 (273mg, 0.65mmol) をテトラヒドロフラン (7.0ml) に溶解させ、室温攪拌下にトリエチルアミン (0.91ml, 6.53mmol)、メトキシルアミン ヒドロクロリド (273mg, 3.27mmol) を加えた。一晩攪拌後、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、  
15 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン= 1 : 1) により精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 10) から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 (52.5mg, 0.14mmol, 21.7%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 3.20-3.40 (2H, m),  
20 3.68 (3H, s), 6.45 (1H, d, J=5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.54 (1H, d, J=5.6Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6Hz), 8.21 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.34 (1H, d, J=5.6Hz), 9.31 (1H, d, J=10.0Hz).

[ 0 1 6 8 ]

25 出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 1-1 4-クロロ-6-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリミ

ジナミン

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (1.0g, 25mmol) をジメチルスルホキシド (40ml) に懸濁させ、室温攪拌下に 5-ヒドロキシインドール (3.33g, 25mmol) を徐々に加えた。20分後、2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン (3.28g, 20mmol) を加え、100℃に加熱し、3時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応液を酢酸エチルと10%アンモニア水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン 2: 1) により精製し、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 (1.15g, 4.41mmol, 22.0%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.09 (2H, brs), 6.07 (1H, s), 6.57 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.29 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.41 (1H, d, J=8.8Hz), 8.28 (1H, brs).

[0169]

15 製造例 1-2 4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリミジナミン

4-クロロ-6-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリミジナミン (1.15g, 4.41mmol) をテトラヒドロフラン (50ml) - トリエチルアミン (3.07ml) に溶解させ、10%パラジウム オン カーボン (50% wet 500mg) を加え、常圧水素雰囲気下で一晩攪拌した。

20 反応系内を窒素置換、メタノール (50ml) を加えて攪拌した後、触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して標記化合物 (826mg, 3.65mmol, 82.8%) を淡灰色粉末として得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.96 (2H, brs), 6.06 (1H, d, J=5.6Hz), 6.56 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.26-7.28 (1H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.29 (1H, brs).

[0170]

製造例 1-3 N 1-エチル-5-(2-アミノ-4-ピリミジル)オキシ-1  
H-1-インドールカルボキサミド

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (157mg, 3.93mmol) を N, N-ジメチルホルム  
アミド (10ml) に懸濁させ、室温攪拌下に 4-(1H-5-インドリルオキシ)  
5 -2-ピリミジナミン (826mg, 3.65mmol) を徐々に加えた。10 分後に氷水浴冷  
却し、フェニル N-エチルカルバメート (633mg, 3.83mmol) を加え、室温まで  
昇温し、4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和  
食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン= 3: 1~4: 1) によ  
り精製し、標記化合物 (691mg, 2.32mmol, 63.7%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.32 (3H, t, J=7.2Hz), 3.54 (2H, m), 4.94  
(2H, brs), 5.50 (1H, brs), 6.11 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.62 (1H, d, J=3.6Hz),  
7.09 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.34 (1H, d, J=2.4Hz), 7.46 (1H, d, J=3.6Hz),  
8.11 (1H, d, J=5.6Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz).

15 [0 1 7 1]

実施例 2 5-(6-(3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)ウレイド)  
ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルア  
ミド

フェニル (6-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)  
20 シ) ピリミジン-4-イル) カルバメート (161 mg, 0.400 mmol) を N, N-ジ  
メチルホルムアミド (1.0 ml) に溶解させ、室温攪拌下に 3-(ジエチルアミノ)  
プロピルアミン (130 mg, 1.00 mmol) を加えた。一晩攪拌後、反応液を酢酸エチ  
ルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥  
した。溶媒留去し、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エ  
25 チル: メタノール=50:1) により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから結晶を析出  
させて濾取、通風乾燥することにより、標記化合物 (123 mg, 0.280 mmol, 70 %)

を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J = 7.0 Hz), 1.52 (2H, m),  
2.32-2.46 (6H, m), 2.84 (3H, d, J = 3.6 Hz), 3.12 (2H, m), 6.69 (1H, d, J  
= 3.6 Hz), 6.98 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.37-7.46 (2H, m),  
7.88 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.18 (1H, m), 8.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.37 (1H,  
s), 9.49 (1H, brs).

[0 1 7 2]

出発原料は以下の方法で合成した。

#### 製造例 2-1 フェニル N-メチルカルバメート

- 10 メチルアミン塩酸塩 (16.9 g, 250 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (250 ml) に溶解し、これに室温でピリジン (44 ml, 275 mmol) を加え、攪拌した。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (35 ml, 275 mmol) を滴下し、その後室温で 24 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルー水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧留去した。得られた結晶をジエチルエー
- 15 テルに懸濁、これをヘキサンで希釈後濾取し、ジエチルエーテル:ヘキサン=1:1 で結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標記化合物 (22.3 g, 147 mmol, 59.1 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.64 (3H, d, J=3.6 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.17 (1H, t, J=8.4 Hz), 7.35 (2H, dd, J=8.0 Hz, 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J=3.6 Hz).

[0 1 7 3]

#### 製造例 2-2 6-(1H-インドール-5-イルオキシ)ピリミジン-4-イルアミン

- 窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (400 mg, 10.0 mmol) をジメチルスルホキシド (20 ml) に懸濁させ、室温攪拌下に 5-ヒドロキシインドール (1.33g, 10.0 mmol) を徐々に加えた。20 分後、6-クロロピリミジン-4-イルアミン (1.04 g, 8.00

mmol) を加え、100℃に加熱し、1時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝3：1）により精製し、標記化合物（1.07 g, 4.73 mmol, 59 %）を茶褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.54 (1H, s), 6.43 (1H, m), 6.71 (2H, brs), 6.85 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.40-7.45 (2H, m), 8.06 (1H, s), 11.20 (1H, brs).

[0174]

10 製造例 2-3 5-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム（199 mg, 4.97 mmol）をN, N-ジメチルホルムアミド（10 ml）に懸濁させ、室温攪拌下に製造例 2-2 で合成された 6-(1H-インドール-5-イルオキシ)ピリミジン-4-イルアミン（1.07 g, 4.73 mmol）を徐々に加えた。30分後に氷水浴冷却し、製造例 2-1 で合成されたフェニル N-メチルカルバメート（751 mg, 4.97 mmol）を加え、室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）により精製し、標記化合物（847 mg, 2.99 mmol, 63 %）を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.85 (3H, d, J = 4.0 Hz), 5.62 (1H, s), 6.68 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.77 (2H, brs), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, q, J = 4.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz).

25 [0175]

製造例 2-4 フェニル (6-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール

ー 5 ーイルオキシ) ピリミジンー 4 ーイル) カルバメート

製造例 2-3 で合成された 5- (6-アミノピリミジンー 4-イルオキシ) -1  
H-インドールー 1-カルボン酸 メチルアミド (847 mg, 2.99 mmol) を窒素雰  
囲気下、N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にピ  
リジン (0.290 ml, 11.5 mmol)、クロロ炭酸フェニル (0.394 ml, 3.15 mmol) を  
順次滴下し、30分攪拌後、トリエチルアミン (0.417 ml, 2.99 mmol) を加え、  
室温まで攪拌下に昇温した。30分後に反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機  
層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン=3:1)  
にて精製し、酢酸エチルーヘキサンから結晶を析出させて濾取、通風乾燥するこ  
とにより、標記化合物 (504 mg, 1.25 mmol, 42 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.05 (3H, d, J = 4.8 Hz), 5.53 (1H, q, J =  
4.8 Hz), 6.58 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.13-7.19  
(2H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.36-7.44 (3H, m), 7.52  
(1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.59 (1H, s), 9.99 (1H, brs).

[ 0 1 7 6 ]

実施例 3 5- (6- (((4-ヒドロキシピペリジンー 1-イル) カルボニル)  
アミノ) ピリミジンー 4-イルオキシ) -1 H-インドールー 1-カルボン酸 メ  
チルアミド

フェニル (6- (1-メチルカルバモイルー 1 H-インドールー 5-イルオキ  
シ) ピリミジンー 4-イル) カルバメート (161 mg, 0.400 mmol) と 4-ヒドロ  
キシピペリジンから実施例 2 と同様な手法により標記化合物 (100 mg, 0.231 mmol,  
58 %) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.24-1.34 (2H, m), 1.64-1.73 (2H, m), 2.85  
(3H, d, J = 4.0 Hz), 3.02-3.12 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.72-3.80 (2H, m), 4.69  
(1H, d, J = 4.0 Hz), 6.68 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz),

7.20 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.17 (1H, q, J = 4.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.40 (1H, s), 9.72 (1H, brs).

[0177]

実施例4 5- (6- ((4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ) ピリミジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

フェニル (6- (1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ) ピリミジン-4-イル) カルバメート (161 mg, 0.400 mmol) と 4- (1-ピロリジニル) ピペリジンから実施例2と同様な手法により標記化合物 (141 mg, 0.304 mmol, 76 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.23-1.36 (2H, m), 1.63-1.70 (4H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 2.42-2.50 (4H, m), 2.82-2.95 (5H, m), 3.90-3.98 (2H, m), 6.68 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.20 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.17 (1H, q, J = 4.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.40 (1H, s), 9.71 (1H, brs).

[0178]

実施例5 5- (2- (3- ((1R) -1-カルバモイル-2-フェニルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

フェニル N- (4- (1- (メチルアミノ) カルボニル-1H-5-インドロキシ) -2-ピリジル) -N- (フェノキシカルボニル) カルバメート (104 mg, 0.200 mmol) およびトリエチルアミン (1 ml) をN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解させ、(2R) -2-アミノ-3-フェニルプロピオナミド 塩酸塩 (201 mg, 1.00 mmol) を加え、18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶



出液；酢酸エチル：メタノール＝50：1）により精製し、酢酸エチルーヘキサンの混合溶媒から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物（77.2 mg, 0.152 mmol, 76 %）を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.81 (1H, dd, J = 8.0, 13.2 Hz), 2.84 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 4.8, 13.2 Hz), 4.38 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J = 2.4, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.86 (1H, s), 7.01-7.07 (2H, m), 7.15-7.30 (5H, m), 7.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.02 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.18 (1H, q, J = 4.4 Hz), 8.22-8.34 (2H, m), 9.11 (1H, s).

[0179]

出発原料のフェニル N-（4-（1-（メチルアミノ）カルボニル-1H-インドール-5-イルオキシ）ピリジン-2-イル）-N-（フェノキシカルボニル）カルバメートは以下のように合成した。

製造例 5-1 N1-メチル-5-（2-アミノ-4-ピリジル）オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム（430mg, 10.75mmol）をN, N-ジメチルホルムアミド（25ml）に懸濁させ、室温攪拌下に、国際公開第02/32872号パンフレット記載の4-（1H-5-インドリルオキシ）-2-ピリジナミン（2.253g, 10.00mmol, CAS No. 417722-11-3）を徐々に加えた。

10分後に氷水浴冷却し、フェニル N-メチルカルバメート（1.587g, 10.50mmol）を加え、室温まで昇温し、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物（2.163g, 7.66mmol, 76.6%）を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.09 (3H, d, J=4.8Hz), 4.36 (2H, m), 5.49 (1H, m), 5.92 (1H, d, J=2.0Hz), 6.30 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.61 (1H, d,

J=3.6Hz), 7.07 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.30 (1H, d, J=2.4Hz), 7.45 (1H, d, J=3.6Hz), 7.92 (1H, d, J=6.0Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz).

[0180]

製造例5-2 フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート

N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド(2.0 g, 7.1 mmol)をテトラヒドロフラン(140 ml), N,N-ジメチルホルムアミド(1.4 ml)に室温にて懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン(2.2 ml, 16 mmol)を加えた。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル(1.8 ml, 15 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。クロロギ酸フェニル(0.5 ml)を追加し、さらに室温で0.5時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、これを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥し、淡褐色結晶として標記化合物(3.3 g, 6.3 mmol, 89%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.30 (3H, d, J= 4.4 Hz), 6.66 (1H, d, J= 3.6 Hz), 6.95 (1H, dd, J= 2.4, 6.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J= 2.4, 8.8 Hz), 7.15-7.18 (4H, m), 7.27-7.31 (2H, m), 7.40-7.45 (5H, m), 7.52 (1H, d, J= 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J= 3.6 Hz), 8.17 (1H, q, J= 4.4 Hz), 8.31 (1H, d, J= 8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J= 6.0 Hz).

[0181]

製造例5-1に示す化合物(N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド)は以下のようにしても合成できる。

N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドール

ルカルボキサミド

5 — (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド (40 mg, 0.14 mmol) を酢酸 (0.9 ml) に溶解し、ここにマンガン (I I I) アセテート (29 mg, 0.17 mmol) を加え、70 °C で3.5時間攪拌した。マンガン (I I I) アセテート (29 mg, 0.17 mmol) を追加し、さらに70 °C で0.5時間攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液を酢酸エチル-飽和重曹水に分配、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテル : アセトン = 3 : 1 に懸濁させ、濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄後通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (24 mg, 0.085 mmol, 61 %) を得た。

[0182]

出発原料の 5 — (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミドは以下のように合成した。

製造例 5-3 5-ベンジルオキシ-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

水素化ナトリウム (2.212 g, 55.30 mmol, 60 % in oil) をN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に懸濁させ、ここに室温、攪拌下5-ベンジルオキシインドール (10.29 g, 46.09 mmol) を加え、室温で40分間攪拌した。これを氷冷浴冷却し、フェニル N-メチルカルバメート (8.360 g, 55.30 mmol) を加え、30分間そのまま攪拌した後、室温にて2.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、室温で1時間攪拌した後、得られた結晶を濾取し、当該結晶を水、ジエチルエーテルで順次洗浄し、通風乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物 (12.07 g, 43.06 mmol, 93.41 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.80 (3H, d, J=4.4 Hz), 5.10 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=3.8 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.16 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.30 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.37 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.45 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.74 (1H,

d, J=3.8 Hz), 8.00 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=9.0 Hz).

[0183]

製造例 5-4 5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

- 5 5-ベンジルオキシ-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド (10.00 g, 35.67 mmol) をメタノール (200 ml), テトラヒドロフラン (150 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.9 g) を加え、水素雰囲気下室温で9時間攪拌した。触媒を濾去した後溶媒を減圧下留去し、残渣をエタノール (400 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.9 g) を加え、水素雰囲気下室温で26時間攪拌した。触媒を濾去した後溶媒を減圧下留去し、得られた結晶にジエチルエーテルに懸濁、ろ取、結晶をジエチルエーテルで洗浄後通風乾燥することにより、灰白色結晶として標記化合物 (6.522 g, 33.93 mmol, 95.12 %) を得た。
- 10

- <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.61 (3H, d, J=4.4 Hz), 2.99 (2H, t, J=8.6 Hz), 3.76 (2H, t, J=8.6 Hz), 6.33 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.43 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 6.54 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.82 (1H, s).
- 15

[0184]

製造例 5-5 5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

- 水素化ナトリウム (202 mg, 3.89 mmol, 60 % in oil) をジメチルスルホキシド (5.0 ml) に懸濁させ、室温、窒素雰囲気下5-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド (971 mg, 5.06 mmol)、2-アミノ-4-クロロピリジン (500 mg, 3.89 mmol) を加え、窒素雰囲気下160℃で12時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液を酢酸エチル-水に分配、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアBW-300, 溶出液; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=85:15) にて精製し、目的物を含むフラクションを濃
- 20
- 25

縮後さらにシリカゲルカラムクロマト（富士シリシアNH，溶出液；酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝90：10）にて精製した。得られた結晶をジエチルエーテル：アセトン＝3：1に懸濁させ、濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄後通風乾燥することにより、淡緑色結晶として標記化合物（51 mg, 0.18 mmol, 4.6 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.65 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.09 (2H, t, J=8.6 Hz), 3.86 (2H, t, J=8.6 Hz), 5.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.85 (2H, brs), 6.07 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.56 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.81 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 6.90 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.73 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.4 Hz).

[0185]

実施例6 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例5-1で合成された N1-メチル-5-((2-アミノ-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド (100 mg, 0.354 mmol) および トリエチルアミン (0.3 ml) をN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解させ、クロロ炭酸フェニル (0.0888 ml, 0.708 mmol) を室温にて滴下し、30分間攪拌した。(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピオナミド (290 mg, 1.77 mmol) を加え、3日間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフランの混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール＝20：1）により精製し、酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 (69.4 mg, 0.147 mmol, 41 %) を白色結晶として得た。

[0186]

実施例7 5-(2-(3-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチ

ル) ウレイド) ピロリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン  
 酸 メチルアミド

- tert-ブトキシカルボニルアミノ酢酸(876 mg, 5.00 mmol)およびN-メチル  
 モルホリン(506 mg, 5.00 mmol)をテトラヒドロフラン(20 ml)に溶解させ、-1  
 5℃以下でクロロギ酸イソブチル(683 mg, 5.00 mmol)を滴下し30分間攪拌した  
 5 後、-15℃以下でピロリジン(782 mg, 11.0 mmol)を加え、0℃にてさらに30  
 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N-水酸化ナトリウム水溶液で分配し、  
 有機層を1N-塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム  
 で乾燥後、溶媒留去し、得られた残渣を酢酸エチル(10 ml)-テトラヒドロフラン  
 10 (5 ml)の混合溶液に溶解させ、4N-塩酸酢酸エチル溶液(5 ml)を加え、室温に  
 て18時間攪拌した。溶媒留去後、粗精製物に酢酸エチルを加え結晶を析出させ  
 て濾取、通風乾燥することにより、2-アミノ-1-(ピロリジン-1-イル)  
 エタノン 塩酸塩(573 mg, 4.16 mmol, 84%)を白色結晶として得た。  
 製造例5-2で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボ  
 ニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボ  
 15 ニル)カルバメート(104 mg, 0.200 mmol)および、先に得られた2-アミノ-  
 1-(ピロリジン-1-イル)エタノン 塩酸塩(165 mg, 1.00 mmol)から実施  
 例5と同様な手法により標記化合物(74.7 mg, 0.171 mmol, 86%)を白色結晶と  
 して得た。  
 20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.71-1.81 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 2.85  
 (3H, d, J = 4.0 Hz), 3.26-3.40 (4H, m), 3.90 (2H, d, J = 4.4 Hz), 6.55 (1H,  
 dd, J = 2.0, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.0 Hz),  
 7.06 (1H, dd, J = 2.0, 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.89 (1H, d, J =  
 3.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.12-8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 9.0  
 25 Hz), 9.28 (1H, s).

[0187]

実施例 8 5-(2-(3-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-塩酸塩 (113 mg, 0.745 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (1 ml) を加え、ここにベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (201 mg, 0.454 mmol)、((4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニルアミノ)アセチックアシッド (145 mg, 0.378 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNHシリカゲル、酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=20:1~10:1) にて精製した。減圧濃縮後ジエチルエーテルにて固化させこれを懸濁後、固形物を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色アモルファスとして標記化合物 (137 mg, 0.285 mmol, 75.4 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.10 (3H, s), 1.38-1.44 (4H, m), 2.83 (3H, d, J=3.6 Hz), 3.02 (2H, m), 3.90 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=4.0 Hz), 4.37 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.91 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.36 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=3.2 Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.17 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.27 (1H, s).

[0188]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 8-1 ((4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニルアミノ)アセチックアシッド  
メチル アミノアセテート 塩酸塩 (300 mg, 2.3 mmol) を N,N-ジメチルホル

ムアミド (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加え、ここに製造例 5-2 で合成したフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (250 mg, 0.48 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、  
 5 酢酸エチルーテトラヒドロフラン混液で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300、酢酸エチル) にて精製した。得られた淡黄色油状物をテトラヒドロフラン (2 ml)、メタノール (1 ml) の混液に溶解し、4 N 水酸化リチウム水溶液 (0.48 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。1 N 塩酸 (2 ml)  
 10 を加え、これを酢酸エチルーテトラヒドロフラン混液で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧下濃縮し、無色結晶として標記化合物 (145 mg, 0.38 mmol, 79 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.83 (3H, d, J=3.6 Hz), 3.81 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.57 (1H, m), 6.68 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.84 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J=2.0, 9.2 Hz), 7.38 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.88 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.16-8.30 (3H, m), 9.33 (1H, brs).

[0189]

製造例 8-2 ベンジル (4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) カルボキシレート

20 ベンジル (4-オキソピペリジン-1-イル) カルボキシレート (4.7 g, 20 mmol) をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、窒素雰囲気下 -78 °C にて攪拌しながらメチルリチウムジエチルエーテル溶液 (9.0 ml (1.02 M) + 11.6 ml (1.14 M), 計 22 mmol) を滴下 (内温 -60 °C 以下) し、そのまま 1.5 時間攪拌した。  
 また、別の容器にてベンジル ピペリジン-4-オン-1-カルボキシレート  
 25 (1.1 g, 5.0 mmol) を用いて同様の反応を行った。それぞれの反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後二つの反応溶液をあわせ、酢酸エチルで抽出、飽



和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマト（富士シリシアBW-300、ヘキサノー酢酸エチル系）にて精製し、無色結晶として標記化合物（4.5 g, 18 mmol, 73 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.10 (3H, s), 1.32-1.44 (4H, m), 3.17 (2H, m), 3.61 (2H, dt, J=3.6, 9.2 Hz), 4.34 (1H, s), 5.04 (2H, s), 7.27-7.37 (5H, m).

[0190]

製造例 8-3 4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-塩酸塩

ベンジル (4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) カルボキシレート (4.5 g, 18 mmol) をメタノール (90 ml) に溶解し、10%パラジウム-カーボン粉末 (0.60 g) を加え、水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。触媒を濾去し、減圧下濃縮することにより、淡黄色油状物として4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン粗精製物 (2.1 g) を得た。これをエタノールに溶解し、1 N塩酸 (17.5 ml) を加え、溶媒を減圧下留去した。得られた結晶をアセトンに懸濁させ、濾取、結晶をアセトンで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (2.1 g, 14 mmol, 77 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.14 (3H, s), 1.55-1.69 (4H, m), 3.00 (4H, m), 4.68 (1H, brs), 8.77 (1H, brs), 8.89 (1H, brs).

[0191]

実施例 9 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイルエチル)ウレイド)ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例 5-1 で合成された N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (100 mg, 0.354 mmol) およびトリエチルアミン (1 ml) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解させ、クロロ炭酸フェニル (0.0888 ml, 0.708 mmol) を室温にて滴下し、2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解させ、(2S)-

2-アミノプロピオナミド 塩酸塩 (220 mg, 1.77 mmol) およびトリエチルアミン (1 ml) を加え、18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=20:1) により精製し、酢酸エチルーヘキサンの混合溶媒から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 (38.5 mg, 0.0971 mmol, 27 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.21 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.85 (3H, d, J = 4.0 Hz), 4.17 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.93 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.46 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.11 (1H, brs), 8.20 (1H, q, J = 4.0 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.21 (1H, brs).

[0 1 9 2]

実施例 10 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイル-3-メチルブチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例 5-1 で合成された N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシー-1H-1-インドールカルボキサミド (100 mg, 0.354 mmol) および (2S)-2-アミノ-4-メチルペンタン酸 アミド 塩酸塩 (295 mg, 1.77 mmol) から実施例 9 と同様な手法により標記化合物 (59.5 mg, 0.135 mmol, 38 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.83-0.91 (6H, m), 1.35-1.50 (2H, m), 1.58 (1H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 4.17 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J = 2.4, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.92-7.01 (2H, m), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.98-8.12

(2H, m), 8.19 (1H, q, J = 4.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.09 (1H, s).

[0193]

実施例 1 1 5 - (2 - (3 - カルバモイルメチルウレイド) ピリジン - 4 - イ  
ルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 メチルアミド

5 製造例 5 - 2 で合成された フェニル N - (4 - (1 - (メチルアミノ) カルボ  
ニル - 1 H - 5 - インドリロキシ) - 2 - ピリジル) - N - (フェノキシカルボ  
ニル) カルバメート (104 mg, 0.200 mmol) およびグリシナミド 塩酸塩 (111 mg,  
1.00 mmol) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (52.8 mg, 0.138 mmol,  
69 %) を白色結晶として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.85 (3H, d, J = 4.0 Hz), 3.70 (2H, d, J  
= 5.2 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 2.4, 5.8 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.92  
(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.01 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.34-7.42  
(2H, m), 7.89 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.14-8.26 (2H,  
m), 8.30 (1H, d, J = 9.2 Hz), 9.21 (1H, s).

15 [0194]

実施例 1 2 5 - (2 - (3 - シクロプロピルカルバモイルメチルウレイド) ピ  
リジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 メチルアミド

20 製造例 5 - 2 で合成された フェニル N - (4 - (1 - (メチルアミノ) カルボ  
ニル - 1 H - 5 - インドリロキシ) - 2 - ピリジル) - N - (フェノキシカルボ  
ニル) カルバメート (104 mg, 0.200 mmol) および実施例 7 と同様な方法で t e  
r t - ブトキシカルボニルアミノ酢酸とシクロプロピルアミンより得られる 2 -  
アミノ - N - シクロプロピルアセタミド 塩酸塩 (151 mg, 1.00 mmol) から実施  
例 5 と同様な手法により標記化合物 (50.7 mg, 0.120 mmol, 60 %) を白色粉末と  
して得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.36-0.42 (2H, m), 0.57-0.63 (2H, m), 2.60  
(1H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.68 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.53 (1H, dd,

J = 2.0, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.00 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.14-8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.21 (1H, s).

5 [0195]

実施例 13 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

10 製造例 5-1 で合成された N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (100 mg, 0.354 mmol) および (2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピオナミド・塩酸塩 (249 mg, 1.77 mmol) から実施例 9 と同様な手法により標記化合物 (52.1 mg, 0.126 mmol, 36 %) を白色結晶として得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 4.8, 6.4 Hz), 3.62 (1H, dd, J = 4.8, 6.4 Hz), 4.13 (1H, m), 4.94 (1H, brs), 6.53 (1H, dd, J = 2.4, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.99 (1H, s), 7.02-7.10 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.10-8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.22 (1H, s).

20 [0196]

実施例 14 5-(2-(3-((1R)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

25 製造例 5-2 で合成された フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (104 mg, 0.200 mmol) および実施例 7 と同様な方法で (2

R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロピオン酸とアンモニア水より得られる (2R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロピオナミド 塩酸塩 (167 mg, 1.00 mmol) から実施例 9 と同様な手法により標記化合物 (56.0 mg, 0.136 mmol, 68 %) を白色結晶として得た。

5 [0197]

実施例 15 (2S) - 2 - (3 - (4 - (1 - メチルカルバモイル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル) ウレイド) - 1, 5 - ペンタンジカルボン酸 ジアミド

10 製造例 5 - 1 で合成された N1 - メチル - 5 - (2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシー - 1H - 1 - インドールカルボキサミド (100 mg, 0.354 mmol) および (2S) - 2 - アミノ - 1, 5 - ペンタンジカルボン酸 ジアミド 塩酸塩 (321 mg, 1.77 mmol) から実施例 6 と同様な手法により標記化合物 (82.5 mg, 0.189 mmol, 51 %) を白色粉末として得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.66-2.28 (4H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 4.17 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J = 2.4, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.72 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.01-7.10 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.18 (1H, q, J = 4.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.13 (1H, s).

20 [0198]

実施例 16 (2S) - 2 - (3 - (4 - (1 - メチルカルバモイル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル) ウレイド) スクシナミド

25 製造例 5 - 1 で合成された N1 - メチル - 5 - (2 - アミノ - 4 - ピリジル) オキシー - 1H - 1 - インドールカルボキサミド (100 mg, 0.354 mmol) および (2S) - 2 - アミノスクシナミド 塩酸塩 (297 mg, 1.77 mmol) から実施例 6 と同様な手法により標記化合物 (65.7 mg, 0.150 mmol, 42 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.45 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.85 (3H, d, J = 3.6 Hz), 4.40 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J = 2.4, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.88 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.28 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.18 (1H, q, J = 4.0 Hz), 8.26 (1H, brs), 8.30 (1H, d, J = 9.2 Hz), 9.19 (1H, s).

[0199]

実施例17 5-(2-(3-((1S)-1-シクロプロピルカルバモイル-2-ヒドロキシエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例5-2で合成された フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (104 mg, 0.200 mmol) および実施例7と同様な方法で (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロピオン酸とシクロプロピルアミンより得られる (2S)-2-アミノ-N-シクロプロピル-3-ヒドロキシプロピオナミド 塩酸塩 (181 mg, 1.00 mmol) から実施例5と同様な手法により標記化合物 (72.0 mg, 0.159 mmol, 80 %) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.35-0.44 (2H, m), 0.54-0.63 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.0 Hz), 3.45-3.58 (2H, m), 4.09 (1H, m), 4.91 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 2.0, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.09-8.24 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.18 (1H, s).

[0200]

実施例18 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-

2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1  
H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例5-2で合成された フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボ  
ニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボ  
5 ニル)カルバメート (104 mg, 0.200 mmol) および実施例7と同様な方法で (2  
S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロピオ  
ン酸とピロリジンより得られる (2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピ  
ロリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩 (165 mg, 0.848 mmol) から  
実施例5と同様な手法により標記化合物 (67.6 mg, 0.145 mmol, 73%) を白色粉  
10 末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.72-1.81 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 2.85  
(3H, d, J = 4.4 Hz), 3.22-3.36 (2H, m), 3.46-3.60 (4H, m), 4.54 (1H, m), 4.98  
(1H, brs), 6.54 (1H, dd, J = 2.0, 5.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.97  
(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4  
15 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.13-8.23 (2H, m),  
8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.18 (1H, s).

[0201]

実施例19 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-  
2-ピロリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1  
20 H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例5-2で合成された フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボ  
ニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボ  
ニル)カルバメート (366 mg, 0.700 mmol) および実施例7と同様な方法で (2  
R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロピオ  
25 ン酸とピロリジンより得られる (2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピ  
ロリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩から実施例5と同様な手法に

より標記化合物 (305 mg, 0.654 mmol, 93 %) を白色粉末として得た。

[ 0 2 0 2 ]

実施例 20 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1  
H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例 5-2 で合成された フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボ  
 ニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボ  
 ニル)カルバメート (157 mg, 0.300 mmol) および実施例 7 と同様な方法で (2  
 S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロピオン  
 酸とピペリジンより得られる (2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピ  
 ペリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩 (312 mg, 1.50 mmol) から実  
 施例 5 と同様な手法により標記化合物 (124 mg, 0.258 mmol, 86 %) を白色結晶  
 として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.36-1.61 (6H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.4  
 Hz), 3.40-3.53 (6H, m), 4.76 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.54 (1H, dd, J = 2.4,  
 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.06 (1H, dd,  
 J = 2.4, 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05  
 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.10-8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.21 (1H,  
 s).

[ 0 2 0 3 ]

実施例 21 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1  
H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

(2R)-2-ベンジロキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロピオン酸  
 (1.91 g, 8.00 mmol) および N-メチルモルホリン (809 mg, 8.00 mmol) をテトラ  
 ヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、-15℃以下でクロロギ酸イソブチル (1.09 g,



8.00 mmol)を滴下し30分間攪拌した後、 $-15^{\circ}\text{C}$ 以下でピロリジン(1.13 g, 16.0 mmol)を加え、 $0^{\circ}\text{C}$ にてさらに30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1N-塩酸、1N-水酸化ナトリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し、得られた残渣をメタノール(15 ml)-テトラヒドロフラン(15 ml)の混合溶液に溶解させ、10%パラジウム-カーボン(含水晶)(300 mg)を加え、水素気流下、室温にて90分間攪拌した。触媒を濾去後、濾液の溶媒を減圧留去し、(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン(684 mg, 3.97 mmol, 50%)を無色油状物として得た。製造例5-2で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート(157 mg, 0.300 mmol)および先に得られた(2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン(228 mg, 1.32 mmol)から実施例5と同様な手法により標記化合物(107 mg, 0.223 mmol, 74%)を白色結晶として得た。

#### [0204]

実施例22 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例5-2で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート(179 mg, 0.343 mmol)および実施例7と同様な方法で(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロピオン酸と4-ヒドロキシピペリジンより得られる(2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩(385 mg, 1.71 mmol)から実施例5と同様な手法により標記化合物(118 mg, 0.238 mmol, 69%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.16-1.40 (2H, m), 1.61-1.80 (2H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.0 Hz), 2.98-3.50 (5H, m), 3.63-3.95 (3H, m), 4.76 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.55 (1H, dd, J = 2.0, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.08-8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.26 (1H, s).

[0205]

実施例 23 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-(モルホリン-4-イル)-2-オキソエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

製造例 5-2 で合成された フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (157 mg, 0.300 mmol) および実施例 7 と同様な方法で (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロピオン酸とモルホリンより得られる (2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(モルホリン-4-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩 (316 mg, 1.50 mmol) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (121 mg, 0.251 mmol, 84 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.36-3.62 (10H, m), 4.74 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.54 (1H, dd, J = 2.4, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.14-8.28 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.25 (1H, s):

[0206]

実施例 24 5-(2-(3-(2-シクロプロピルカルバモイルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチ

ルアミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボ  
 ニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボ  
 ニル)カルバメート (157 mg, 0.300 mmol) および実施例 7 と同様な方法で 3-  
 5 (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピオン酸とシクロプロピルアミン  
 より得られる 3-アミノ-N-シクロプロピルプロピオナミド 塩酸塩 (247 mg,  
 1.50 mmol) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (117 mg, 0.268 mmol,  
 89 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.32-0.38 (2H, m), 0.54-0.60 (2H, m), 2.19  
 10 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.60 (1H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.25-3.33 (2H,  
 m), 6.53 (1H, dd, J = 2.0, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.90 (1H, d,  
 J = 2.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89  
 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.96-8.06 (2H, m), 8.18 (1H,  
 q, J = 4.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.08 (1H, s).

15 [0207]

実施例 25 5-(2-(3-(3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)プロ  
 ロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カル  
 ボン酸 メチルアミド

製造例 5-2 で合成された フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボ  
 20 ニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボ  
 ニル)カルバメート (157 mg, 0.300 mmol) および実施例 7 と同様な方法で 3-  
 (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピオン酸とピロリジンより得られ  
 る 3-アミノ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩 (268  
 mg, 1.50 mmol) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (122 mg, 0.270 mmol,  
 25 90 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.78 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.40

(2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 2.85 (3H, d,  $J = 4.4$  Hz), 3.24-3.38 (6H, m), 6.52 (1H, dd,  $J = 2.0, 5.6$  Hz), 6.69 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.0$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.98-8.10 (2H, m), 8.18 (1H, q,  $J = 4.4$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 9.10 (1H, s).

[0208]

実施例 26 5-(2-(3-(3-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

10 3-(3-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)ウレイド)プロピオン酸(200 mg, 0.503 mmol)、4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-塩酸塩(114 mg, 0.755 mmol、製造例 8-3)を用いて実施例 8 と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物(177 mg, 0.358 mmol, 71.1 %)を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (3H, s), 1.23-1.41 (4H, m), 2.44 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 2.83 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.98 (1H, m), 3.23-3.30 (3H, m), 3.46 (1H, m), 3.93 (1H, m), 4.32 (1H, s), 6.49 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.90 (1H, s), 7.03 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 8.00 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 9.06 (1H, s).

[0209]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 26-1 3-(3-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)ウレイド)プロピオン酸

25 エチル 4-アミノプロピオネート 塩酸塩(588 mg, 3.8 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3.0 ml)に懸濁させ、5 N水酸化ナトリウム水溶液(0.77

ml, 3.8 mmol) を加え、室温にて攪拌した。ここにフェニル N- (4- (1- (メチルアミノ) カルボニル-1H-5-インドリロキシ) -2-ピリジル) -N- (フェノキシカルボニル) カルバメート (400 mg, 0.77 mmol、製造例 5-2) を加え、室温で 0.75 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300、酢酸エチル) にて精製し、淡褐色油状物を得た。これをテトラヒドロフラン (4.0 ml)、メタノール (2.0 ml) に溶解し、室温で 4 N 水酸化リチウム (0.77 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。ここに室温で攪拌下、1 N 塩酸 (3.1 ml) を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、これを減圧下濃縮した。得られたアモルファスに少量のアセトンを加え、これをジエチルエーテルで希釈した。結晶濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (200 mg, 0.50 mmol, 66 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.39 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.84 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.30 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.8 Hz), 6.68 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.87 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.37 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=3.2 Hz), 8.01 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.16 (1H, m), 8.17 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.29 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.10 (1H, s), 12.24 (1H, s).

[0 2 1 0]

実施例 27 N 1-エチル-5- (2- (((2-エトキシエチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド  
 フェニル N- (4- (1- (エチルアミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) カルバメート (100mg, 0.24mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.0ml) に溶解させ、室温攪拌下に 2-エトキシエチルアミン (0.063ml, 0.6mmol) を加えた。1 時間後、反応液を酢酸エチルと水で分配し、

有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルーヘキサン（１：５）から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物（100mg, 0.24mmol, 定量的）を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J=7.2Hz), 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 3.21-3.45 (8H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.87 (1H, brs), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.91 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz), 8.12 (1H, m), 8.22 (1H, t, J=4.8Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.08 (1H, s).

[ 0 2 1 1 ]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 27-1 N1-エチルー5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1 H-1-インドールカルボキサミド

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム（573mg, 14.32mmol）をN, N-ジメチルホルムアミド（30ml）に懸濁させ、室温攪拌下に、国際公開第02/32872号パンフレット記載の4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン(3.00g, 13.32mmol, CAS No. 417722-11-3)を徐々に加えた。10分後に氷水浴冷却し、フェニル N-エチルカルバメート（2.31g, 13.98mmol）を加え、室温まで昇温し、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物（3.168g, 10.69mmol, 80.3%）を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.32 (3H, t, J=7.2Hz), 2.40-2.50 (2H, m), 5.74 (1H, d, J=2.4Hz), 5.83 (2H, brs), 6.12 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.66 (1H, d, J=3.6Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4Hz), 7.75 (1H, d, J=5.6Hz), 7.88 (1H, d, J=3.6Hz), 8.19 (1H, t, J=5.6Hz), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz).

## [ 0 2 1 2 ]

製造例 2 7 - 2    フェニル    N - ( 4 - ( 1 - ( エチルアミノ ) カルボニル - 1  
H - 5 - インドリル ) オキシ - 2 - ピリジル ) カルバメート

- 製造例 2 7 - 1 で合成された N 1 - エチル - 5 - ( 2 - アミノ - 4 - ピリジル )  
 5    オキシ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド ( 3.168g, 10.69mmol ) を窒素雰囲気下、N, N - ジメチルホルムアミド ( 30ml ) に溶解させ、氷水浴冷却下にピリジン ( 1.25ml, 15.40mmol )、クロロ炭酸フェニル ( 1.61ml, 12.83mmol ) を順次滴下し、室温まで攪拌下に昇温した。1 時間後に反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、  
 10    酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 ( 1.530g, 3.67mmol, 34.4% ) を白色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.32 (3H, t, J=7.2Hz), 3.53 (2H, m), 5.48 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=4.0Hz), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.15 (2H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.30 (1H, d, J=2.4Hz), 7.37 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=4.0Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 8.10-8.15 (3H, m).  
 15

## [ 0 2 1 3 ]

実施例 2 8    N 1 - メチル - 5 - ( 2 - ( ( 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピオニル )  
ピペラジーン - 1 - イル ) カルボニル ) アミノ - 4 - ピリジル ) オキシ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

- 製造例 5 - 1 で合成された N 1 - メチル - 5 - ( 2 - アミノ - 4 - ピリジル ) オキシ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド ( 150mg, 0.53mmol ) をテトラヒドロフラン ( 3ml ) に溶解させ、トリエチルアミン ( 0.37ml, 2.66mmol )、クロロ炭酸フェニル ( 0.15ml, 1.2mmol ) を室温にて滴下し、30 分間攪拌した。1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピオニル ) ピペラジン ( 412mg, 2.39mmol ) N, N - ジメチルホルムアミド ( 3ml ) 溶液を加え、3 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し  
 20  
 25

た。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール＝95：5）により精製し、ジエチルエーテル－ヘキサン（1：2）から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物（189.4mg, 0.39mmol, 74.2%）を白色結晶として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (6H, s), 2.83 (3H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 3.10–3.50 (8H, m), 5.43 (1H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.67 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, q,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.21 (1H, s).

10 [0214]

1—（2－ヒドロキシ－2－メチルプロピオニル）ピペラジンは以下の方法で合成した。

製造例 28－1 ベンジル 4—（2－ヒドロキシ－2－メチルプロピオニル）  
ピペラジン－1－カルボキシレート

- 15 ベンジル ピペラジン－1－カルバメート（2.203g, 10.0mmol）をテトラヒドロフラン（50ml）に溶解させ、2－ヒドロキシ－2－メチルプロピオニック アシド（1.25g, 12.0mmol）、1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド ヒドロクロリド（2.30g, 12.0mmol）、1－ヒドロキシ－1H－ベンゾトリアゾール 1 水和物（1.84g, 12.0mmol）、トリエチルアミン（3.35ml, 20 24.0mmol）を加えて室温で7時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1N 塩酸で分配し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、減圧下に乾燥することにより、標記化合物（2.823g, 9.21mmol, 92.1%）を無色油状物として得た。

- 25  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (6H, s), 3.52–3.55 (4H, m), 3.60–3.70 (4H, m), 3.93 (1H, s), 5.16 (2H, s), 7.34–7.38 (5H, m).

[0215]



製造例 28-2 1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル)ピペラジン

製造例 28-1 で合成されたベンジル 4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロ  
 ピオニル)ピペラジン-1-カルバメート (2.82g, 9.20mmol) を窒素雰囲気下、  
 メタノール (100ml) に溶解させ、10%パラジウム オン カーボン (50%ウ  
 エット、1.96g) を加え、系内を常圧水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換  
 後、触媒をろ過、メタノールで洗浄し、ろ液、洗液あわせて溶媒留去し、減圧下  
 に乾燥することにより、標記化合物 (1.58g, 9.20mmol, 定量的) を無色油状物と  
 して得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.49 (6H, s), 2.84-2.94 (4H, m), 3.49 (1H,  
 s), 3.62-3.70 (4H, m).

[0216]

実施例 29 N1-メチル-5-(2-((3-(ジエチルアミノ)プロピルアミ  
 ノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボ  
 キサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリ  
 ル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (121mg, 0.30mmol) と 3-(ジエチル  
 アミノ)プロピルアミンから実施例 27 と同様な手法により標記化合物 (96.4mg,  
 0.22mmol, 73.3%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.91 (6H, t, J=7.2Hz), 1.50 (2H, m),  
 2.30-2.44 (6H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 3.23 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4,  
 6.0Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 6.82 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz),  
 7.37 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, d, J=6.0Hz), 8.10-8.17  
 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=8.8Hz), 9.04 (1H, s).

[0217]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 29-1 フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1

H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) カルバメート

製造例 5-1 で合成された N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド (2.163g, 7.66mmol) を窒素雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド (50ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にピリジン (0.93ml, 11.5mmol)、トリエチルアミン (2.4ml, 17.24mmol)、クロロ炭酸フェニル (1.44ml, 11.5mmol) を順次滴下し、室温まで攪拌下に昇温した。1時間後に反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) にて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:10) から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 (2.731g, 6.79mmol, 88.6%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.09 (3H, d, J=4.8Hz), 5.52 (1H, m), 6.62 (1H, d, J=3.6Hz), 6.89 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 7.01 (1H, d, J=2.4Hz), 7.11 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.14-7.40 (7H, m), 7.47 (1H, d, J=3.6Hz), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=5.6Hz).

[0218]

実施例 30 N1-メチル-5-(2-(((3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

20 フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) カルバメート (150mg, 0.37mmol、製造例 29-1) と 1-(3-アミノプロピル)-4-ヒドロキシピペリジンから実施例 27 と同様な手法により標記化合物 (51.3mg, 0.11mmol, 29.5%) を白色結晶として得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.29-1.38 (2H, m), 1.50-1.55 (2H, m), 1.64-1.68 (2H, m), 1.88-1.92 (2H, m), 2.20-2.24 (2H, m), 2.62-2.66 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 3.06-3.12 (2H, m), 3.39 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=4.0Hz),

6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz), 8.05 (1H, m), 8.16 (1H, q, J=4.4Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.02 (1H, s).

[0219]

5 実施例31 N1-メチル-5-(2-(((3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル)-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (150mg, 0.37mmol、製造例29-1) と 1-(3-アミノプロピル)-4-メチルピペラジンから実施例27と同様な手法により標記化合物 (133.2mg, 0.29mmol, 76.8%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.53 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.11-2.40 (10H, m), 2.83 (3H, d, J=4.0Hz), 3.09 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz), 8.05 (1H, m), 8.16 (1H, q, J=4.0Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.01 (1H, s).

[0220]

20 実施例32 5-(2-(3-(4-オキソ-4-(ピロリジン-1-イル)ブチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-((4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニルアミノ)ブチリック アシッド (130 mg, 0.31 mmol)、ピロリジン (0.053 ml, 0.63 mmol) を用いて実施例8と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (113 mg, 0.24 mmol, 77 %) を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.64 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.20 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.83 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.09 (2H, q, J=6.8 Hz), 3.22

(2H, t, J=6.8 Hz), 3.33 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.00 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.00 (1H, s).

# 5 [0 2 2 1]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 3 2 - 1 4 - ((4 - (1 - メチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノカルボニルアミノ) ブチリック アシッド

- 10 エチル 4 - アミノブチレート 塩酸塩 (1.0 g, 6.0 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (6.7 ml) に懸濁させ、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 ml, 6.0 mmol) を加え、室温にて攪拌した。ここに、フェニル N - (4 - (1 - (メチルアミノ) カルボニル - 1 H - 5 - インドリロキシ) - 2 - ピリジル) - N - (フェノキシカルボニル) カルバメート (700 mg, 1.3 mmol、製造例 5 - 2) を加え、
- 15 室温で 1. 2 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル - 水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW - 3 0 0, 酢酸エチル) にて精製し、淡黄色油状物を得た。これをテトラヒドロフラン (6.0 ml)、メタノール (3.0 ml) に溶解し、室温で 4 N 水酸化リチウム (1.1 ml) を加え、室温で 3. 5 時間攪拌した。ここに室温で攪拌
- 20 下 1 N 塩酸 (4.4 ml), 水 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、これを減圧下濃縮した。析出した結晶をジエチルエーテル : ヘキサン = 1 : 1 に懸濁させた後、結晶濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (411 mg, 1.0 mmol, 75 %) を得た。
- 25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.63 (2H, m), 2.20 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.83 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.10 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6

Hz), 6.87 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.03 (2H, m), 8.17 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.29 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.03 (1H, s), 12.05 (1H, s).

[0222]

5 実施例 33 5-(2-(3-(3-(シクロプロピルカルバモイル)プロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-((4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニルアミノ)ブチリック アシッド (200 mg, 10 0.49 mmol、製造例 32-1)、シクロプロピルアミン (0.028 ml, 0.58 mmol) を用いて実施例 8 と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (166 mg, 0.37 mmol, 76 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.33-0.37 (2H, m), 0.54-0.59 (2H, m), 1.62 (2H, m), 2.02 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.58 (1H, m), 2.85 (3H, m), 3.08 (2H, m), 15 6.53 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.70 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.88 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.86 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.04 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.19 (1H, d, J=4.2 Hz), 8.31 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.04 (1H, s).

[0223]

20 実施例 34 5-(2-(3-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-((4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニルアミノ)ブチリック アシッド (200 mg, 25 0.486 mmol、製造例 32-1)、4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-塩酸塩 (110 mg, 0.729 mmol) を用いて実施例 8 と同様の反応を行い、無色結晶として標

記化合物 (195 mg, 0.383 mmol, 78.9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (3H, s), 1.22-1.44 (4H, m), 1.62 (2H, m), 2.27 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.83 (3H, d,  $J=4.0$  Hz), 2.97 (1H, m), 3.08 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.89 (1H, m), 4.33 (1H, s), 6.50 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.87 (1H, s), 7.04 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.36 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.01 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 9.00 (1H, m).

[0 2 2 4]

実施例 3 5 5 - (2 - (3 - (3 - (ジエチルカルバモイル) プロピル) ウレ  
イド) ピリジン-4-イルオキシ) - 1 H-インドール-1-カルボン酸 メチ  
ルアミド

4 - ((4 - (1 - メチルカルバモイル-1 H-インドール-5-イルオキシ) ピ  
 リジン-2-イル) アミノカルボニルアミノ) ブチリック アシッド (130 mg,  
 0.31 mmol、製造例 3 2 - 1)、ジエチルアミン (0.066 ml, 0.63 mmol) を用いて  
 実施例 8 と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (94 mg, 0.20 mmol,  
 64 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.04 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.63 (2H, m), 2.25 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.83 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.09 (2H, m), 3.22 (4H, m), 6.51 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 8.02 (2H, m), 8.16 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 9.00 (1H, s).

[0 2 2 5]

実施例 3 6 5 - (2 - (3 - (3 - (メチルカルバモイル) プロピル) ウレイ  
ド) ピリジン-4-イルオキシ) - 1 H-インドール-1-カルボン酸 メチル  
アミド

4-((4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピロリジン-2-イル)アミノカルボニルアミノ)ブチリックアシッド (150 mg, 0.36 mmol、製造例 3 2-1)、メチルアミン塩酸塩 (49 mg, 0.73 mmol) を用いて実施例 8 と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (107 mg, 0.25 mmol, 69 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.61 (2H, m), 2.03 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.51 (3H, d, J=4.4 Hz), 2.83 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.06 (2H, q, J=6.4 Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.71 (1H, m), 7.87 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.03 (2H, m), 8.16 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.28 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.01 (1H, s).

[0 2 2 6]

実施例 3 7 N 1-メチル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (532mg, 1.02mmol) とピロリジン (0.42ml, 5.0mmol) から実施例 5 と同様な手法により、標記化合物 (265mg, 0.70mmol, 69%) を白色結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 380 (M+1), 759 (2M+1).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.78-1.84 (4H, m), 2.83 (3H, d, J=4.5Hz), 3.22-3.36 (4H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.3, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.3, 8.7Hz), 7.35 (1H, d, J=2.3Hz), 7.41 (1H, d, J=2.3Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, t, J=8.7Hz), 8.59 (1H, s).

[0 2 2 7]

実施例 38 N1-メチル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (463mg, 0.885mmol) とピペリジン (0.44ml, 4.4mmol) から実施例 5 と同様な手法により、標記化合物 (265mg, 0.674mmol, 76%) を白色結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 394 (M+1), 787 (2M+1)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.37-1.57 (6H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 3.26-3.45 (4H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.4Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.30 (1H, d, J=2.4Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.4Hz), 8.05 (1H, d, J=5.4Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, t, J=8.8Hz), 9.05 (1H, s).

[0228]

実施例 39 N1-メチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 29-1 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (402mg, 1.0mmol) と 4-ヒドロキシピペリジンから実施例 27 と同様な手法により標記化合物 (86.7mg, 0.21mmol, 21.2%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.60-1.70 (2H, m), 1.75 (1H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 2.95-3.01 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.71-3.76 (2H, m), 4.64 (1H, d, J=4.0Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, q, J=4.4Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.10 (1H, s).



[ 0 2 2 9 ]

実施例 4 0 N 1-メチル-5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカル  
ボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド  
 製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ) カルボ  
 5 ニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) -N-(フェノキシカル  
 ボニル) カルバメート (440mg, 0.841mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (5  
 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.543ml, 3.90mmol) 4-ピペリドン塩酸塩  
 一水和物 (0.530g, 3.93mmol) を加えて 2 時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水  
 10 で分配し有機層を濃縮して、標記化合物 (0.202g, 0.496mmol, 59%) を無色アモ  
 ルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.32 (4H, t, J=4.9Hz), 2.82 (3H, d,  
 J=4.3Hz), 3.68 (4H, t, J=4.9Hz), 6.55 (1H, dd, J=2.3, 5.6Hz), 6.67 (1H, d,  
 J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.3, 8.6Hz), 7.37 (2H, s), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz),  
 8.09 (1H, d, J=5.6Hz), 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, t, J=8.6Hz), 9.37 (1H, s).

[ 0 2 3 0 ]

実施例 4 1 5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)  
カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カ  
ルボン酸 メチルアミド

4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-塩酸塩 (508 mg, 3.83 mmol、製造例 8  
 20 -3) を N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2 ml)  
 を加え、室温で攪拌した。ここにフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)  
 カルボニル-1H-5-インドリロキシ) -2-ピリジル) -N-(フェノキシ  
 カルボニル) カルバメート (500 mg, 0.957 mmol、製造例 5-2) を加え、室温で  
 8 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を無水硫酸マグネ  
 25 シウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシ  
 ア BW-300, 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=20:1~10:1)

にて精製した。得られたアモルファスにジエチルエーテル:アセトン=2:1を加えて結晶化させ、これを濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (385 mg, 0.909 mmol, 95.0 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, s), 1.33-1.40 (4H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.14 (2H, m), 3.63 (2H, m), 4.27 (1H, s), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.04 (1H, s).

[0231]

10 実施例42 N1-メチル-5-((2-((4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例5-1で合成された N1-メチル-5-((2-アミノ-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド (150mg, 0.53mmol) と 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジン (342mg, 2.39mmol) から実施例28と同様な手法により、標記化合物 (71.1mg, 0.16mmol, 29.7%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.99 (6H, s), 1.03-1.09 (2H, m), 1.30 (1H, m), 1.60-1.64 (2H, m), 2.54-2.61 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 4.08 (1H, s), 4.10-4.15 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, q, J=4.0Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 9.04 (1H, s).

[0232]

25 4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジンは以下の方法で合成した。

製造例42-1 ベンジル 4-エトキシカルボニルピペリジン-1-カルボ

キシレート

4-エトキシカルボニルピペリジン (1.572g, 10.0mmol) をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にトリエチルアミン (2.79ml, 20.0mmol)、クロロ炭酸ベンジル (1.71ml, 12.0mmol) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 3) により精製し、標記化合物 (2.315g, 7.95mmol, 79.5%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 1.60-1.70 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7.2Hz), 5.13 (2H, s), 7.29-7.38 (5H, m).

[ 0 2 3 3 ]

製造例 4 2 - 2    ベンジル    4- (1-ヒドロキシー-1-メチルエチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

製造例 4 2 - 1 で合成されたベンジル 4-エトキシカルボニルピペリジン-1-カルボキシレート (2.315g, 7.95mmol) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (25ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にメチルマグネシウムブロミド (0.93M) テトラヒドロフラン溶液 (32.5ml, 30.2mmol) を滴下し、室温にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 1) により精製し、標記化合物 (1.786g, 6.44mmol, 81.0%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.18 (6H, s), 1.18-1.27 (2H, m), 1.40-1.48 (1H, m), 1.74-1.78 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.27-7.37 (5H, m).

[ 0 2 3 4 ]

製造例 4 2 - 3 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) ピペリジン

製造例 4 2 - 2 で合成されたベンジル 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.786g, 6.44mmol) を窒素雰囲気下、メタノール (100ml) に溶解させ、10%パラジウム オン カーボン (50%ウエット、1.37g) を加え、系内を常圧水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換後、触媒をろ過、メタノールで洗浄し、ろ液、洗液あわせて溶媒留去し、減圧下に乾燥することにより、標記化合物 (922mg, 6.44mmol, 定量的) を淡灰色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.18 (6H, s), 1.26-1.42 (3H, m), 1.74-1.80 (2H, m), 2.57-2.64 (2H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.48 (1H, s).

[0235]

実施例 4 3 5 - (2 - (((4 - (3 - メチルカルバモイルプロピル) ピペリジン - 1 - イル) カルボニル) アミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - イン  
ドール - 1 - カルボン酸 メチルアミド

4 - (1 - ((4 - (1 - メチルカルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) ブチリク アシッド (170 mg, 0.35 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (7.0 ml) に溶解し、ここにメチルアミン塩酸塩 (48 mg, 0.71 mmol)、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (314 mg, 0.71 mmol)、トリエチルアミン (0.35 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル - 水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH シリカゲル、ヘキサノール - 酢酸エチル - メタノール系) にて精製し、得られたアモルファスに少量のアセトン、酢酸エチルを加えた後ジエチルエーテルにて希釈、固形物を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色アモルファスとして標記化合物 (30 mg, 0.061 mmol, 17 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.87-1.00 (2H, m), 1.13 (2H, m), 1.33 (1H, m), 1.46 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.99 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.52 (3H, d, J=4.4 Hz), 2.65 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=4.0 Hz), 4.03 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.66 (1H, m), 7.87 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.06 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.16 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.27 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.05 (1H, s).

[ 0 2 3 6 ]

出発原料は以下のように合成した。

製造例 4 3 - 1    t e r t - ブチル    4 - ( 3 - エトキシカルボニルプロピル)

ピペリジン-1-カルボキシレート

国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット記載の t e r t - ブチル    4 - ( 2 - ( トルエン-4-スルホニルオキシ) エチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (7.55 g, 19.7 mmol, CAS No. 8 9 1 5 1 - 4 5 - 1) をエタノールに溶解し、マロン酸ジエチル (3.3 ml, 21.3 mmol)、ナトリウムエトキシド (1.45 g, 21.3 mmol) を加え、窒素雰囲気下 2 . 5 時間加熱還流した。室温まで放冷後飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。これをジメチルスルホキシド (20 ml) に溶解し、リチウムクロライド (1.7 g, 40 mmol), 水 (0.36 ml, 20 mmol) を加え、185°Cにて 1 . 5 時間、さらに 195°Cにて 2 時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応液を酢酸エチル-飽和食塩水に分配、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300、ヘキサネ-酢酸エチル系) にて精製し、淡黄色油状物として標記化合物 (2.60 g, 8.7 mmol, 43 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.02-1.13 (2H, m), 1.23-1.29 (5H, m), 1.39 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.62-1.69 (4H, m), 2.29 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.67 (2H, m), 4.07 (2H, m), 4.13 (2H, q, J=7.2 Hz).

## [ 0 2 3 7 ]

製造例 4 3 - 2    エチル    4 - (ピペリジン-4-イル) ブチレート

- tert-ブチル 4 - (3-エトキシカルボニルプロピル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.2 g, 4.0 mmol、製造例 4 3 - 1) をトリフルオロ酢酸 (3.0 ml) に溶解し、室温にて 20 分間攪拌した。これを減圧下濃縮、さらにトルエン共沸し、得られた残渣を酢酸エチル-飽和重曹水に分配、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。さらに水層を減圧下濃縮、乾固させ、得られた固形物をテトラヒドロフランに懸濁させ、不溶物を濾去し、先の有機層と合わせた。これをシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、ヘキサン-酢酸エチル-メタノール系) で精製し、黄色油状物として標記化合物 (1.15 g, 定量的) を得た。
- <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (3H, m), 1.28-1.37 (2H, m), 1.40-1.52 (3H, m), 1.64 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.29 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.82 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.13 (2H, m).

## [ 0 2 3 8 ]

- 15 製造例 4 3 - 3    5 - (2 - (((4 - (3-エトキシカルボニルプロピル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) - 1 H-インドール-1-カルボン酸    メチルアミド
- エチル 4 - (ピペリジン-4-イル) ブチレート (650 mg, 2.0 mmol、製造例 4 3 - 2) を N, N-ジメチルホルムアミド (3.35 ml) に懸濁させ、フェニル N - (4 - (1 - (メチルアミノ) カルボニル-1 H-5-インドリロキシ) - 2 - ピリジル) - N - (フェノキシカルボニル) カルバメート (350 mg, 0.67 mmol、製造例 5 - 2) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300、ヘキサン-酢酸エチル-メタノール系) にて精製し、淡黄色油状物として標記化合物 (271 mg, 0.54 mmol, 80 %) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.05–1.16 (2H, m), 1.22–1.28 (5H, m), 1.43 (1H, m), 1.62 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.27 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.80 (2H, m), 2.95 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.99 (2H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.09 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 6.46 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.58 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.24 (1H, s), 7.28 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

[0 2 3 9]

製造例 4 3 – 4 4 – (1 – ((4 – (1 – メチルカルバモイル – 1 H – インドール – 5 – イルオキシ) ピリジン – 2 – イル) アミノカルボニル) ピペリジン – 4 – イル) ブチリック アシッド

5 – (2 – ((4 – (3 – エトキシカルボニルプロピル) ピペリジン – 1 – イルカルボニル) アミノ) ピリジン – 4 – イルオキシ) – 1 H – インドール – 1 – カルボン酸 メチルアミド (271 mg, 0.54 mmol, 製造例 4 3 – 3) をテトラヒドロフラン (3.0 ml)、メタノール (1.5 ml) に溶解し、室温で 4 N 水酸化リチウム (0.54 ml) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。ここに室温で攪拌下 1 N 塩酸 (2.2 ml) を加え、析出した結晶を濾取、水、ジエチルエーテルで順次洗浄後、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (170 mg, 0.35 mmol, 66 %) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.93 (2H, m), 1.16 (2H, m), 1.36 (1H, m), 1.47 (2H, m), 1.58 (2H, m), 2.15 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.66 (2H, m), 2.83 (3H, d,  $J=4.2$  Hz), 4.02 (2H, m), 6.53 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=4.2$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 9.02 (1H, s).

[0 2 4 0]

実施例 4 4 5 – (2 – (((4 – (3 – カルバモイルプロピル) ピペリジン – 1 – イル) カルボニル) アミノ) ピリジン – 4 – イルオキシ) – 1 H – インドール

－ 1 －カルボン酸　メチルアミド

4－（ピペリジン－4－イル）ブタンアミド（547 mg, 1.41 mmol）をN, N－ジメチルホルムアミド（3 ml）に溶解し、フェニル　N－（4－（1－（メチルアミノ）カルボニル－1H－5－インドリロキシ）－2－ピリジル）－N－（フェノキシカルボニル）カルバメート（210 mg, 0.402 mmol、製造例5－2）を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル－水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト（富士シリシアNH、酢酸エチル－メタノール系）にて精製した。得られたアモルファスにジエチルエーテルを加えて結晶化させ、少量のエタノールに懸濁させた後ヘキサンで希釈した。結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物（157 mg, 0.328 mmol, 81.7 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.87-1.00 (2H, m), 1.10-1.16 (2H, m), 1.35 (1H, m), 1.42-1.50 (2H, m), 1.58 (2H, m), 1.98 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.65 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=4.0 Hz), 4.03 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.67 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 7.20 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.2 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.05 (1H, s).

[ 0 2 4 1 ]

出発原料は以下のように合成した。

20 製造例44－1　tert－ブチル　4－（3－カルバモイルプロピル）ピペリジン－1－カルボキシレート

tert－ブチル　4－（3－エトキシカルボニルプロピル）ピペリジン－1－カルボキシレート（0.60 g, 2.0 mmol、製造例43－1）とホルムアミド（0.27 ml, 6.7 mmol）をN, N－ジメチルホルムアミド（1.0 ml）に溶解させ、100℃で加熱攪拌下ナトリウムエトキシド（0.095 g, 1.4 mmol）を加え、窒素雰囲気下100℃で2時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液を水－酢酸エチルに分配



し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト（溶出液；ヘキサン－酢酸エチル＝95：5～85：15）にて精製し、無色油状物として標記化合物（0.38 g, 1.4 mmol, 70 %）を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.03–1.14 (2H, m), 1.26–1.31 (2H, m), 1.35–1.45 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.63–1.71 (4H, m), 2.22 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.67 (2H, m), 4.07 (2H, brs), 5.30 (1H, brs), 5.39 (1H, brs).

[0242]

製造例 44-2 4-（ピペリジン-4-イル）ブタンアミド

- 10 tert-ブチル 4-（3-カルバモイルプロピル）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.38 g, 1.4 mmol、製造例 44-1）をトリフルオロ酢酸（2 ml）に溶解し、室温にて20分間攪拌した。これを減圧下濃縮、さらにトルエン共沸し、得られた残渣をテトラヒドロフラン－飽和重曹水に分配、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、これを減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト（富士シリシアNH，酢酸エチル－メタノール系）で精製し、淡黄色油状物として標記化合物（0.55 g, 定量的）を得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.90–1.01 (2H, m), 1.09–1.15 (2H, m), 1.26 (1H, m), 1.45 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.98 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.43 (2H, m), 2.91 (2H, m), 6.65 (1H, s), 7.20 (1H, s).

- 20 [0243]

実施例 45 5-（2-（（4-（（ピロリジン-1-イル）カルボニル）ピペリジン-1-イル）カルボニルアミノ）ピリジン-4-イルオキシ）-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

- 製造例 5-2 で合成された フェニル N-（4-（1-（メチルアミノ）カルボニル-1H-5-インドリロキシ）-2-ピリジル）-N-（フェノキシカルボニル）カルバメート（157 mg, 0.300 mmol）および実施例 21 と同様な方法でN
- 25

ーベンシロキシカルボニルイソニコチン酸とピロリジンより得られる（ピペリジン-4-イル）-（ピロリジン-1-イル）メタノン（328 mg, 1.50 mmol）から実施例 5 と同様な手法により標記化合物（134 mg, 0.273 mmol, 91 %）を白色結晶として得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.35-1.48 (2H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.73-2.84 (2H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.22-3.28 (2H, m), 3.44-3.50 (2H, m), 4.04-4.12 (2H, m), 6.56 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.34 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.18 (1H, q, J = 4.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 9.2 Hz), 9.16 (1H, s).

[0 2 4 4]

- 15 実施例 4 6 N 1-メチル-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (121mg, 0.30mmol、製造例 2 9-1) と 4-(1-ピロリジニル)ピペリジンから実施例 2 7 と同様な手法により標記化合物 (88.5mg, 0.19mmol, 63.8%) を白色結晶として得た。

- 20 N 1-メチル-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドは以下の方法でも合成できる。

- 25 製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (12.1g, 23.2mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (150ml) に溶解し、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (14.4g, 93.3mmol) を加えて室温

にて 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、残渣およそ 100ml まで濃縮して 5℃にて終夜放置して析出した結晶を濾取して、酢酸エチルにて洗い、標記化合物 (7.8g, 16.9mmol, 73%) を白色結晶として得た。

- 5  $^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.20–1.33 (2H, m), 1.60–1.70 (4H, m), 1.70–1.80 (2H, m), 2.40–2.60 (5H, m), 2.77–2.84 (5H, m), 3.90–4.00 (2H, m), 6.54 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6\text{Hz}$ ), 6.67 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.11 (1H, s).

10 [0 2 4 5]

実施例 47 N1-メチル-5-(2-(((4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

- 15 フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (121mg, 0.30mmol、製造例 29-1) と 4-ピペリジノピペリジンから実施例 27 と同様な手法により標記化合物 (94.6mg, 0.20mmol, 66.2%) を白色結晶として得た。

- 20 N1-メチル-5-(2-(((4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドは以下の方法でも合成できる。

- 製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (15.5g, 29.7mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (180ml) に溶解し、4-ピペリジノピペリジン (20.0g, 119mmol) を加えて室温にて 9 時間  
25 攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、残渣およそ 100ml まで濃縮して 5℃にて終夜放置して析出した結晶を濾取し

て、酢酸エチルにて洗い、標記化合物 (4.0g, 8.4mmol, 28%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-1.65 (10H, m), 2.31-2.40 (5H, m), 2.66 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 4.08 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, q, J=4.4Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.09 (1H, s).

[0246]

実施例 48 N1-メチル-5-(2-((4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (121mg, 0.30mmol、製造例 29-1) と 1-エチルピペラジンから実施例 27 と同様な手法により標記化合物 (73.2mg, 0.17mmol, 57.8%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.97 (3H, t, J=7.2Hz), 2.25-2.32 (6H, m), 2.83 (3H, d, J=4.0Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, q, J=4.0Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.13 (1H, s).

[0247]

実施例 49 N1-メチル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (150mg, 0.37mmol、製造例 29-1)

と 1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンから実施例 27 と同様な手法により  
標記化合物 (97.6mg, 0.22mmol, 59.7%) を淡桃色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.30-2.40 (6H, m), 2.83 (3H, d, J=4.0Hz),  
3.20-3.40 (4H, m), 3.46 (2H, m), 4.39 (1H, t, J=5.6Hz), 6.55 (1H, dd, J=2.4,  
5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.31 (1H, d,  
J=2.4Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz),  
8.16 (1H, q, J=4.0Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 9.12 (1H, s).

[0248]

実施例 50 N1-メチル-5-(2-((3-メチルスルホニルプロピルアミ  
ノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボ  
キサミド

N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドール  
カルボキサミド (150mg, 0.53mmol、製造例 5-1) と 3-メチルスルホニルプロ  
ピルアミン ヒドロクロリド (410mg, 2.36mmol) から実施例 28 と同様な手法  
により、標記化合物 (166.8mg, 0.37mmol, 70.5%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz),  
2.94 (3H, s), 3.04-3.09 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4,  
5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.86 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz),  
7.36 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 8.10-8.17 (2H,  
m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.07 (1H, s).

[0249]

実施例 51 N1-メチル-5-(2-((4-(2-ジメチルアミノアセチル)  
ピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-  
インドールカルボキサミド

N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドール  
カルボキサミド (150mg, 0.53mmol、製造例 5-1) と 1-(2-ジメチルアミ

ノアセチル) ピペラジン (500mg, 2.92mmol) から実施例 28 と同様な手法により、  
標記化合物 (189.8mg, 0.40mmol, 74.5%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.14 (6H, s), 3.04 (3H, d, J=4.0Hz), 3.29  
(2H, s), 3.20-3.49 (8H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz),  
5 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.30 (1H, d, J=2.4Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz),  
7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, q, J=4.0Hz), 8.28  
(1H, d, J=8.8Hz), 9.24 (1H, s).

[ 0 2 5 0 ]

1 — (2-ジメチルアミノアセチル) ピペラジンは以下の方法で合成した。

10 製造例 5 1-1 ベンジル 4-(2-ジメチルアミノアセチル) ピペラジン-  
1-カルボキシレート

ベンジル ピペラジン-1-カルバメート (2.203g, 10.0mmol) をテトラヒドロ  
フラン (50ml) に溶解させ、2-ジメチルアミノアセティック アシド (1.24g,  
12.0mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒ  
15 ドロクロリド (2.30g, 12.0mmol)、1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール  
-水和物 (1.84g, 12.0mmol)、トリエチルアミン (3.35ml, 24.0mmol) を加えて  
室温で7時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で  
分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無  
水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、NHシリカゲルカラムクロマトグラ  
20 フィー(溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン=3:1)により精製し、標記化合物(954mg,  
3.12mmol, 31.2%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.26 (6H, s), 3.11 (2H, s), 3.45-3.65 (8H,  
m), 5.15 (2H, s), 7.32-7.38 (5H, m).

[ 0 2 5 1 ]

25 製造例 5 1-2 1-(2-ジメチルアミノアセチル) ピペラジン

製造例 5 1-1 で合成されたベンジル 4-(2-ジメチルアミノアセチル) ピ

ペラジーン-1-カルバメート (954mg, 3.12mmol) を窒素雰囲気下、メタノール (50ml) に溶解させた後、10%パラジウム オン カーボン (50%ウエット、665mg) を加え、系内を常圧水素置換して一晩攪拌した。系内を窒素置換後、触媒をろ過、メタノールで洗浄し、ろ液、洗液あわせて溶媒留去し、減圧下に乾燥することにより、標記化合物 (508mg, 2.97mmol, 95.0%) を無色油状物として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.28 (6H, s), 2.80-2.88 (4H, m), 3.11 (2H, s), 3.52-3.62 (4H, m).

[0252]

実施例52 N1-メチル-5-(2-((4-シクロヘキシルピペラジーン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (150mg, 0.37mmol、製造例29-1) と1-シクロヘキシルピペラジンから実施例27と同様な手法により標記化合物 (121.3mg, 0.25mmol, 68.2%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.00-1.20 (6H, m), 1.53 (2H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 2.19 (2H, m), 2.30-2.45 (5H, m), 2.83 (3H, d, J=4.0Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, q, J=4.0Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 9.09 (1H, s).

[0253]

実施例53 N4-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド

フェニル N-(4-((1-((メチルアミノ)カルボニル)-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)カルバメート (121mg, 0.30mmol、製造例29-1) とモルホリンから実施例27と同様な手法により標記化合物 (58.6mg,

0.15mmol, 49.4%) を白色粉末として得た。

N 4 - ( 4 - ( 1 - (メチルアミノ) カルボニル - 1 H - 5 - インドリル) オキシ - 2 - ピリジル) - 4 - モルホリンカルボキサミドは以下のようにしても合成できる。

- 5 製造例 5 - 2 で合成されたフェニル N - ( 4 - ( 1 - (メチルアミノ) カルボニル - 1 H - 5 - インドリロキシ) - 2 - ピリジル) - N - (フェノキシカルボニル) カルバメート (20 g, 38 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (190 ml) に溶解し、モルホリン (13.3 mg, 153 mmol) を加えて室温にて 9 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグ
  - 10 ネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルと少量のテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲルろ過し、酢酸エチル、ついで酢酸エチル : メタノール = 20 : 1、10 : 1、5 : 1 を順次流し、濾液を減圧下濃縮した。これをジエチルエーテル (40 ml) に溶解し、ここにヘキサン (200 ml) を加え、出てきたアメ状の不溶物を除去し、残りの溶液を再度減圧下濃縮した。残渣を酢酸
  - 15 エチル (300 ml) に溶解させ、室温にて放置した。結晶が析出した後これを濾取、酢酸エチルで洗浄後乾燥し、標記化合物の粗結晶 (10.3 g) を得た。このうち 9 g をテトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド (各 3 ml) に懸濁させ、これをエタノール (60 ml) で希釈し、結晶を濾取、エタノールで洗浄後乾燥し、無色結晶として標記化合物 (7.70 g, 19 mmol) を得た。
  - 20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 3.34-3.38 (4H, m), 3.50-3.53 (4H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 8.17 (1H, q, J=4.4Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.19 (1H, s).
  - 25 [ 0 2 5 4 ]
- 実施例 5 4 N 1 - メチル - 5 - ( 2 - (( 1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4



ーイルカルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド

5 フェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (150 mg, 0.287 mmol、製造例 5-2) を N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解し、  
5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.29 ml)、1,1-ジオキソチオモルホリン塩酸塩 (246 mg, 1.44 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300、酢酸エチル) にて精製  
10 した。これにジエチルエーテルを加えて結晶化させ、これを懸濁、濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (100 mg, 0.226 mmol, 78.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.83 (3H, d, J=3.6 Hz), 3.10 (4H, m), 3.81 (4H, m), 6.57 (1H, dd, J=1.2, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.0, 9.2 Hz), 7.32 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.2 Hz),  
15 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.16 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.28 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.54 (1H, s).

[0255]

出発原料は以下の方法で合成した。

20 製造例 54-1 tert-ブチル チオモルホリン-4-カルボキシレート  
チオモルホリン (5.0 ml, 53 mmol) をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、トリエチルアミン (8.1 ml, 58 mmol) を加え、室温で攪拌した。ここに、tert-ブトキシカルボニル ジカーボネート (13.3 ml, 58 mmol) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これを減圧下濃縮し、シリカゲルカラム (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=80:20~75:25~70:30) にて精製し、無色結晶として  
25 標記化合物 (10.4 g, 51 mmol) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.46 (9H, s), 2.57 (4H, m), 3.69 (4H, m).

[0256]

製造例 54-2 tert-ブチル 1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-カルボキシレート

- 5 tert-ブチル チオモルホリン-4-カルボキシレート (1.91 g, 9.42 mmol) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷浴冷却、攪拌、窒素雰囲気下 m-クロロ過安息香酸 (5.0 g, 19 mmol) を徐々に加え、その後、室温にて 12 時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、これを減圧下濃縮した。
- 10 得られた結晶 トリエチルアミン (8.1 ml, 58 mmol) を加え、室温で攪拌した。ここに tert-ブトキシカルボニル ジカーボネート (13.3 ml, 58 mmol) を加え、室温で 10 時間攪拌した。これを減圧下濃縮し、得られた結晶をジエチルエーテル: エタノール = 10 : 1 に懸濁させた後濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (2.03 g, 8.63 mmol, 91.6 %) を得た。
- 15

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.40 (9H, s), 3.09 (4H, t,  $J=5.2$  Hz), 3.72 (4H, t,  $J=5.2$  Hz).

[0257]

製造例 54-3 チオモルホリン 1, 1-ジオキシド 一塩酸塩

- 20 tert-ブチル 1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-カルボキシレート (2.03 g, 8.63 mmol) を塩酸メタノール 10 (20 ml、東京化成工業株式会社より購入)、テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、室温で攪拌下、塩酸 (4.0 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。これを減圧濃縮し、得られた結晶にメタノール (20 ml)、テトラヒドロフラン (20 ml)、塩酸 (4.0 ml) を加えた。さらにここに水 (10
- 25 ml) を加えて完全に溶解させ、そのまま室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、得られた結晶をメタノールに懸濁、ろ取、結晶をメタノールで洗浄後通風乾

燥することにより、無色結晶として標記化合物 (1.49 g, 8.65 mmol, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.54 (8H, m), 9.83 (2H, brs).

[0258]

5 実施例 55 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ)-1  
H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド

フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ) カルボニル-1H-5-インドリ  
 10 ロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル) カルバメート (161 mg,  
 0.300 mmol) および実施例 21 と同様な方法で (2R)-2-ベンジロキシカル  
 ボニルアミノ-3-ヒドロキシプロピオン酸とピロリジンより得られる (2R)-  
 2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピロリジン-1-イル) プロパン-1-  
 オン (265 mg, 1.67 mmol) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (118 mg,  
 0.246 mmol, 82 %) を白色結晶として得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.70-1.90 (4H,  
 m), 3.20-3.60 (8H, m), 4.54 (1H, m), 4.98 (1H, brs), 6.55 (1H, d,  $J = 6.0$   
 Hz), 6.69 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 6.97 (1H, s), 7.05 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz),  
 7.39 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz),  
 8.08-8.28 (2H, m), 8.30 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 9.21 (1H, s).

20 [0259]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 55-1 フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ) カルボニル-1  
H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル) カ  
ルバメート

25 N1-エチル-5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドールカルボキサミド (2.9 g, 9.9 mmol, 製造例 27-1), テトラヒドロフラン,

トリエチルアミン、クロロギ酸フェニルを用いて製造例 5-2 と同様の反応を行い、抽出、洗浄後の残渣にジエチルエーテル：ヘキサン＝1：1を加えて結晶化させ、濾取、ジエチルエーテル洗浄、通風乾燥することにより、淡桃色結晶として標記化合物 (3.7 g, 6.9 mmol, 70 %) を得た。

5  $^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.29 (2H, m), 6.66 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 6.96 (1H, dd,  $J=2.0, 5.8$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0$  Hz), 7.17 (4H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.41-7.44 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 8.22 (1H, m), 8.31 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J=5.8$  Hz).

10 [0 2 6 0]

実施例 5 6 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1  
H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド

15 製造例 5 5-1 で合成されたフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (161 mg, 0.300 mmol) および (2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩 (実施例 1 8 の中間体として合成) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (132 mg, 0.275 mmol, 92 %) を白色結晶として得た。

20 [0 2 6 1]

実施例 5 7 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1  
H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド

25 製造例 5 5-1 で合成された フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (161 mg, 0.300 mmol) および (2R)-2-アミノ-3

ーヒドロキシー１－（ピペリジンー１－イル）プロパンー１－オン（228 mg, 1.32 mmol, 実施例 21 の中間体として合成）から実施例 5 と同様な手法により標記化合物（127 mg, 0.257 mmol, 86 %）を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.19 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38-1.61 (6H, m), 3.25-3.53 (8H, m), 4.75 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.54 (1H, dd, J = 2.4, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.92 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.08-8.27 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.21 (1H, s).

[0262]

実施例 58 5－（2－（3－（（1S）－1－ヒドロキシメチルー2－オキソ－2－ピペリジン－1－イルエチル）ウレイド）ピリジン－4－イルオキシ）－1H－インドール－1－カルボン酸 エチルアミド

製造例 55－1 で合成された フェニル N－（4－（1－（エチルアミノ）カルボニルー1H－5－インドリロキシ）－2－ピリジル）－N－（フェノキシカルボニル）カルバメート（80.1 mg, 0.150 mmol）および（2S）－2－アミノ－3－ヒドロキシー１－（ピペリジン－１－イル）プロパンー１－オン 塩酸塩（156 mg, 0.748 mmol, 実施例 20 の中間体として合成）から実施例 5 と同様な手法により標記化合物（54.4 mg, 0.110 mmol, 73 %）を白色結晶として得た。

[0263]

実施例 59 5－（2－（3－（2－（4－ヒドロキシ－4－メチルピペリジン－1－イル）－2－オキソエチル）ウレイド）ピリジン－4－イルオキシ）－1H－インドール－1－カルボン酸 エチルアミド

（（4－（1－エチルカルバモイルー1H－インドールー5－イルオキシ）ピリジン－2－イル）アミノカルボニルアミノ）アセチック アシッド（149 mg, 0.37 mmol）、4－ヒドロキシ－4－メチルピペリジン－塩酸塩（68 mg, 0.45 mmol、製

造例 8-3)を用いて実施例 5 と同様の反応を行い、シリカゲルカラム (富士シリシア BW-300, 酢酸エチル:メタノール=9:1、次いで富士シリシア NH、酢酸エチル:メタノール=10:1、さらに再度富士シリシア BW-300、酢酸エチル-メタノール系) で精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させ、濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (40 mg, 0.081 mmol, 22 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.10 (3H, s), 1.16 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.43 (4H, m), 3.01 (2H, m), 3.36 (2H, m), 3.89 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=4.4 Hz), 4.37 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.91 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.37 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.17 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.27 (1H, s).

[0264]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 59-1 ((4-(1-エチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)アミノカルボニルアミノ)アセチックアシッド

メチル アミノアセテート 塩酸塩 (292 mg, 2.33 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml), トリエチルアミン (1 ml) に懸濁させ、室温で攪拌フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (250 mg, 0.466 mmol, 製造例 55-1) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (2 ml)、メタノール (1 ml) に溶解し、室温で攪拌下 4 N 水酸化リチウム水溶液を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。1 N 塩酸を加えた後、酢酸エチル-テトラヒドロフランにて抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、これを減圧下濃縮し、得られた結晶をジエチル

エーテルに懸濁、結晶濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (149 mg, 0.375 mmol, 80.5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.36 (2H, d, J=7.0 Hz), 3.81 (2H, d, J=5.2 Hz), 6.54 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4 Hz),  
 5 6.85 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.20-8.30 (3H, m), 9.27 (1H, s), 12.55 (1H, s).

[0265]

10 実施例 60 N1-エチル-5-(2-(((1-メチル-4-ピペリジル)メチル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル)-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (150mg, 0.36mmol、製造例 27-2) と tert-ブチル 4-アミノメチル-1-ピペリジんカルボキシレートから  
 15 実施例 27 と同様な手法により tert-ブチル 4-(((4-((1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)アミノ)カルボニル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート粗精製物を得た。これにトリフルオロ酢酸を室温にて加え 30 分間攪拌し、トリフルオロ酢酸を減圧留去後、残渣にトリエチルアミン-メタノールを添加して中和し、再度減圧下に溶媒留去した。残渣をテトラヒドロフラン (4.0ml) -メタノール  
 20 (4.0ml) に溶解後、酢酸 (0.1ml)、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.5ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (90.5mg, 1.44mmol) を室温下に加えて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、NHシリカゲルカラムクロマトグラ  
 25 フィー (溶出液; 酢酸エチル:メタノール=98:2) により精製し、ジエチルエーテルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物

(197.0mg, 0.44mmol, 60.7%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08-1.19 (5H, m), 1.30 (1H, m), 1.54 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.09 (3H, m), 2.70 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.85 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=3.6Hz), 7.90 (1H, d, J=2.4Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz), 8.08 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.00 (1H, s).

[0266]

実施例61 N1-エチル-5-(2-(((2-(ジエチルアミノ)エチル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-((エチルアミノ)カルボニル)-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (150mg, 0.36mmol、製造例27-2) と2-(ジエチルアミノ)エチルアミンから実施例27と同様な手法により標記化合物 (140.9mg, 0.32mmol, 89.2%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=7.2Hz), 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 2.40-2.49 (6H, m), 3.13 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.82 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.00 (1H, d, J=5.6Hz), 8.20-8.25 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.11 (1H, s).

[0267]

実施例62 N1-エチル-5-(2-(((2-(モルホリン-4-イル)エチル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル)-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (150mg, 0.36mmol、製造例27-2)



と 4- (2-アミノエチル) モルホリンから実施例 27 と同様な手法により標記化合物 (155.0mg, 0.34mmol, 95.1%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.67 (3H, t, J=7.2Hz), 2.30-2.40 (6H, m), 3.20 (2H, m), 3.20-3.40<sup>u</sup> (2H, m), 3.54-3.57 (4H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=3.6Hz), 7.90 (1H, d, J=2.4Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz), 8.10-8.25 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.11 (1H, s).

[0268]

実施例 63 N1-エチル-5-(2-(((2-(4-ヒドロキシピペリジノ)エチル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドルカルボキサミド

フェニル N-(4-((1-((エチルアミノ)カルボニル)-1H-5-インドル)オキシ)-2-ピリジル)カルバメート (125mg, 0.30mmol、製造例 27-2) と 1-(2-アミノエチル)-4-ヒドロキシピペリジン ジヒドロクロリドから実施例 27 と同様な手法により標記化合物 (49.1mg, 0.11mmol, 35.1%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 1.36 (2H, m), 1.66-1.70 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.40 (1H, m), 4.53 (1H, d, J=4.0Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz), 8.10-8.23 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.11 (1H, s).

[0269]

実施例 64 N1-メチル-5-(2-(((2-(4-ヒドロキシピペリジノ)エチル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドルカルボキサミド

フェニル N- (4- (1- (メチルアミノ) カルボニル- 1 H- 5- インドリル) オキシ- 2- ピリジル) カルバメート (402mg, 1.0mmol、製造例 2 9- 1) と 1- (2- アミノエチル) - 4- ヒドロキシピペリジン ジヒドロクロリドから実施例 2 7 と同様な手法により標記化合物 (114.3mg, 0.25mmol, 25.3%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.32-1.38 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 2.31-2.34 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 3.15-3.18 (2H, m), 3.42 (1H, m), 4.53 (1H, d, J=4.0Hz), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz), 8.14-8.16 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.11 (1H, s).

[ 0 2 7 0 ]

実施例 6 5 N 1-エチル- 5- (2- ((3- (ジエチルアミノ) プロピルアミノ) カルボニル) アミノ- 4- ピリジル) オキシ- 1 H- 1- インドールカルボキサミド

フェニル N- (4- ((1- ((エチルアミノ) カルボニル) - 1 H- 5- インドリル) オキシ) - 2- ピリジル) カルバメート (150mg, 0.36mmol、製造例 2 7- 2) と 3- (ジエチルアミノ) プロピルアミンから実施例 2 7 と同様な手法により標記化合物 (159.9mg, 0.35mmol, 98.1%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.91 (6H, t, J=7.2Hz), 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 1.50 (2H, m), 2.32-2.41 (6H, m), 3.10 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=3.6Hz), 7.90 (1H, d, J=2.4Hz), 8.00 (1H, d, J=5.6Hz), 8.12 (1H, m), 8.22 (1H, t, J=5.2Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.03 (1H, s).

[ 0 2 7 1 ]

実施例 6 6 N 1-エチル-5-(2-(((3-(モルホリン-4-イル)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-((1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)カルバメート (125mg, 0.30mmol、製造例 2 7-2) と 4-(3-アミノプロピル)モルホリンから実施例 2 7 と同様な手法により標記化合物 (135.0mg, 0.29mmol, 96.4%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 1.55 (2H, m), 2.20-2.40 (6H, m), 3.11 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.51-3.55 (4H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz), 8.04 (1H, m), 8.21 (1H, t, J=5.6Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.02 (1H, s).

[0 2 7 2]

実施例 6 7 N 1-エチル-5-(2-(((3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-((1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)カルバメート (125mg, 0.30mmol、製造例 2 7-2) と 1-(3-アミノプロピル)-4-メチルピペラジンから実施例 2 7 と同様な手法により標記化合物 (141.9mg, 0.30mmol, 98.6%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 1.54 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.11-2.40 (10H, m), 3.08 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz), 8.04 (1H, m), 8.22 (1H, t, J=5.6Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.01 (1H, s).

[ 0 2 7 3 ]

実施例 6 8    N 1 - シクロプロピル - 5 - ( 2 - ( ( 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) カルボニル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

- 5    国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット記載の N 1 - シクロプロピル - 5 - ( 2 - アミノ - 4 - ピリジル ) オキシ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド ( 2.85g, 9.25mmol, CAS No. 4 1 7 7 2 2 - 1 2 - 4 ) にテトラヒドロフラン ( 30ml )、トリエチルアミン ( 3.87ml, 27.8mmol ) を加え、0℃攪拌下クロロギ酸フェニル ( 2.57ml, 20.4mmol ) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、フェニル N - ( 4 - ( 1 - シクロプロピルアミノカルボニル - 1 H - 5 - インドリル ) オキシ - 2 - ピリジル ) カルバメートとフェニル N - ( 4 - ( 1 - シクロプロピルアミノカルボニル - 1 H - 5 - インドリル ) オキシ - 2 - ピリジル ) - N - ( フェノキシカルボニル ) カルバメートの混合物が 3.30g 得られた。この混合物の 0.524g を N, N - ジメチルホルムアミド ( 5ml ) に溶解し、4 - ( 1 - ピロリジニル ) ピペリジン ( 0.736g, 4.80mmol ) を加え 5 時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して標記化合物 ( 280mg, 0.57mmol ) を白色結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 489 (M+1).

- 20    <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.57-0.75 (4H, m), 1.18-1.30 (2H, m), 1.58-1.80 (6H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.38-2.48 (4H, m), 2.72-2.87 (3H, m), 3.88-3.96 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.7, 6.1Hz), 6.64 (1H, d, J=3.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.7, 8.9Hz), 7.30 (1H, d, J=2.7Hz), 7.35 (1H, d, J=2.7Hz), 7.86 (1H, d, J=3.4Hz), 8.06 (1H, d, J=6.1Hz), 8.24-8.29 (2H, m), 9.08 (1H, s).

[ 0 2 7 4 ]

- 25    実施例 6 9    5 - ( 2 - ( 3 - ( ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イルエチル ) ウレイド ) ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 1

H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド

実施例 68 中間体のフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物 (165 mg) および (2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン (265 mg, 1.67 mmol, 実施例 55 の中間体として合成) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (113 mg, 0.229 mmol) を白色結晶として得た。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.58-0.66 (2H, m), 0.70-0.78 (2H, m), 1.72-1.90 (4H, m), 2.78 (1H, m), 3.20-3.60 (6H, m), 4.54 (1H, m), 4.98 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 2.0, 6.0 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.16 (1H, brs),
- 15 8.25-8.34 (2H, m), 9.18 (1H, s).

[0275]

実施例 70 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド

- 20 実施例 68 中間体のフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物 (165 mg) および (2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン 塩酸塩 (実施例 18 の中間体として合成) から実施例
- 25 5 と同様な手法により標記化合物 (117 mg, 0.237 mmol) を白色結晶として得た。

## [ 0 2 7 6 ]

実施例 7 1 5 - ( 2 - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) ウレイド) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

- 5 実施例 6 8 中間体のフェニル N - ( 4 - ( 1 - シクロプロピルアミノカルボニル - 1 H - 5 - インドリル) オキシ - 2 - ピリジル) - N - (フェノキシカルボニル) カルバメートとフェニル N - ( 4 - ( 1 - シクロプロピルアミノカルボニル - 1 H - 5 - インドリル) オキシ - 2 - ピリジル) カルバメートの混合物 (165 mg) および 2 - アミノ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) エタノン 塩酸塩 (247 mg, 1.50 mmol, 実施例 7 の中間体として合成) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (90.9 mg, 0.197 mmol) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.58-0.66 (2H, m), 0.71-0.79 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.78 (1H, m), 3.28-3.40 (4H, m), 3.89 (2H, d, J = 4.4 Hz), 6.54 (1H, dd, J = 2.0, 6.0 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.17 (1H, brs), 8.26-8.35 (2H, m), 9.28 (1H, s).

## [ 0 2 7 7 ]

20 実施例 7 2 5 - ( 2 - ( 3 - ( 3 - オキソ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) ウレイド) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

- 25 実施例 6 8 中間体のフェニル N - ( 4 - ( 1 - シクロプロピルアミノカルボニル - 1 H - 5 - インドリル) オキシ - 2 - ピリジル) - N - (フェノキシカルボニル) カルバメートとフェニル N - ( 4 - ( 1 - シクロプロピルアミノカルボニル - 1 H - 5 - インドリル) オキシ - 2 - ピリジル) カルバメートの混合物 (165 mg) および 3 - アミノ - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン 塩

酸塩 (268 mg, 1.50 mmol, 実施例 25 の中間体として合成) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (113 mg, 0.237 mmol) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.58-0.66 (2H, m), 0.71-0.79 (2H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 1.79-1.88 (2H, m), 2.40 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.78 (1H, m), 3.24-3.38 (6H, m), 6.51 (1H, dd, J = 2.0, 6.0 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.98-8.10 (2H, m), 8.26-8.34 (2H, m), 9.09 (1H, s).

[0278]

10 実施例 73 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1-H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド

15 実施例 68 中間体のフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物 (165 mg) および (2R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン (228 mg, 1.32 mmol, 実施例 57 の中間体として合成) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 (106 mg, 0.209 mmol) を白色結晶として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.58-0.66 (2H, m), 0.70-0.78 (2H, m), 1.38-1.62 (6H, m), 2.79 (1H, m), 3.38-3.53 (6H, m), 4.75 (1H, m), 4.93 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.54 (1H, dd, J = 2.0, 6.0 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.10-8.34 (3H, m), 9.20 (1H, s).

[ 0 2 7 9 ]

実施例 7 4 5 - ( 2 - ( 3 - ( ( 1 S ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) ウレイド ) ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 1  
H - インドール - 1 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

- 5 実施例 6 8 中間体のフェニル N - ( 4 - ( 1 - シクロプロピルアミノカルボニル - 1 H - 5 - インドリル ) オキシ - 2 - ピリジル ) - N - ( フェノキシカルボニル ) カルバメートとフェニル N - ( 4 - ( 1 - シクロプロピルアミノカルボニル - 1 H - 5 - インドリル ) オキシ - 2 - ピリジル ) カルバメートの混合物 ( 82.3 mg ) および ( 2 S ) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 1 - ( ピペリジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン 塩酸塩 ( 156 mg, 0.748 mmol, 実施例 2 0 の中間体として合成 ) から実施例 5 と同様な手法により標記化合物 ( 66.8 mg, 0.132 mmol ) を白色結晶として得た。
- 10

[ 0 2 8 0 ]

- 15 実施例 7 5 N 1 - フェニル - 5 - ( 2 - ( ( 3 - ( ジエチルアミノ ) プロピル ) アミノ ) カルボニル ) アミノ - 4 - ピリジル ) オキシ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

- 国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット記載の N 1 - フェニル - 5 - ( 2 - アミノ - 4 - ピリジル ) オキシ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド ( C A S No. 4 1 7 7 2 1 - 8 7 - 0 ) と 3 - ジエチルアミノプロピルアミンを用いて  
 20 実施例 2 8 と同様にして目的物を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.91 (6H, t, J=7.2Hz), 1.47-1.53 (2H, m), 2.30-2.44 (6H, m), 3.05-3.14 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=6.0, 2.0Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, d, J=2.0Hz), 7.09 (1H, dd, J=9.2, 2.4Hz), 7.13 (1H, t, J=7.6Hz), 7.38 (2H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4Hz), 7.64 (2H, d, J=7.6Hz), 8.02 (1H, d, J=6.0Hz), 8.10-8.14 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 9.05 (1H, brs), 10.10 (1H, brs).
- 25



[ 0 2 8 1 ]

実施例 7 6 N 1 - フェニル - 5 - ( 2 - ( ( ( 3 - ( 4 - メチルピペラジーン - 1 - イル ) プロピル ) アミノ ) カルボニル ) アミノ - 4 - ピリジル ) オキシ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

- 5 国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット記載の N 1 - フェニル - 5 - ( 2 - アミノ - 4 - ピリジル ) オキシ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド ( C A S No. 4 1 7 7 2 1 - 8 7 - 0 ) と 1 - ( 3 - アミノプロピル ) - 4 - メチルピペラジーンを用いて実施例 2 8 と同様にして目的物を得た。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.52-1.59 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.15-2.45 (10H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 6.54 (1H, dd, J=6.0, 2.0Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 6.89 (1H, brs), 7.10 (1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.15 (1H, t, J=7.6Hz), 7.40 (2H, t, J=7.6Hz), 7.44 (1H, d, J=2.4Hz), 7.66 (2H, d, J=7.6Hz), 8.03-8.07 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=3.6Hz), 8.29 (1H, d, J=9.2Hz), 9.05 (1H, brs), 10.10 (1H, brs).

15 [ 0 2 8 2 ]

実施例 7 7 N 1 - エチル - 5 - ( 2 - ( ( ( 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) カルボニル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

- 20 N 1 - エチル - 5 - ( 2 - アミノ - 4 - ピリジル ) オキシ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド (1.91g, 6.45mmol、製造例 2 7 - 1 ) にテトラヒドロフラン (20ml)、トリエチルアミン (2.70 ml, 19.4mmol) を加え、0℃攪拌下クロロギ酸フェニル (1.79ml, 14.2mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、フェニル N - ( 4 - ( 1 - ( エチルアミノ ) カルボニル - 1 H - 5 - インドリル ) オキシ - 2 - ピリジル ) カルバメートとフェニル N - ( 4 - ( 1 - ( エチルアミノ ) カルボニル - 1 H - 5 - インドリル ) オキシ - 2 - ピリジル ) - N - ( フェノキシカルボニル ) カルバメート
- 25

の混合物 (2.95g) が得られた。この混合物の 0.454g を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、4-(1-ピロリジニル) ピペリジン (0.522g, 3.39mmol) を加え 5 時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して得られた固体をヘキサン : ジエチルエーテル = 1 : 1 にて洗い、標記化合物 (205mg, 0.43mmol) を結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 477 (M+1), 953 (2M+1).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.12-1.22 (5H, m), 1.57-1.81 (6H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.38-2.50 (4H, m), 2.77-2.78 (2H, m), 3.28-3.37 (2H, m), 3.87-3.97 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.5, 5.4Hz), 6.66 (1H, d, J=3.5Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.5, 8.9Hz), 7.30 (1H, d, J=2.5Hz), 7.36 (1H, d, J=2.5Hz), 7.89 (1H, d, J=3.5Hz), 8.05 (1H, d, J=5.4Hz), 8.20 (1H, m), 8.27 (1H, t, J=8.9Hz), 9.08 (1H, s).

[ 0 2 8 3 ]

実施例 7 8 5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド

4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-塩酸塩 (216 mg, 1.42 mmol、製造例 8-3), フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (170 mg, 0.317 mmol、製造例 5 5-1) を用いて実施例 4 1 と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (124 mg, 0.283 mmol, 89.4 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, s), 1.17 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.38-1.44 (4H, m), 3.13 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.63 (2H, m), 4.27 (1H, s), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.21 (1H, t, J=5.4 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8 Hz),

9.04 (1H, s).

[ 0 2 8 4 ]

実施例 7 9 N 1-エチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-((1-((エチルアミノ)カルボニル)-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)カルバメート (125mg, 0.30mmol、製造例 2 7-2) と 4-ヒドロキシピペリジンから実施例 2 7 と同様な手法により標記化合物 (18.7mg, 0.044mmol, 14.7%) を白色粉末として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.13-1.27 (5H, m), 1.63-1.67 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.74 (2H, m), 4.64 (1H, d, J=4.4Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.21 (1H, t, J=5.2Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 9.09 (1H, s).

[ 0 2 8 5 ]

実施例 8 0 N 1-エチル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

20 実施例 7 7 で得られたフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートの混合物 (0.336g) に N, N-ジメチルホルムアミド (4ml)、ピペリジン (0.31ml, 3.13mmol) を加え終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、標記化合物 (182mg, 0.45mmol) を結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 408 (M+1), 815 (2M+1).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 1.35-1.57 (6H, m), 3.23-3.33 (6H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.4Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 7.30 (1H, d, J=2.4Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.4Hz), 8.06 (1H, d, J=5.5Hz), 8.21 (1H, t, J=5.5Hz), 8.27 (1H, d, J=8.7Hz), 9.05 (1H, s).

[ 0 2 8 6 ]

実施例 8 1 N 1-エチル-5-((2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 7 7 で得られたフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートの混合物 (0.461g), N, N-ジメチルホルムアミド 5ml、ピロリジン(0.36ml, 4.3mmol)を加え終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、標記化合物 (245mg, 0.623mmol) を結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 394 (M+1), 787 (2M+1).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.16 (3H, t, J=7.6Hz), 1.70-1.82 (4H, m), 3.22-3.40 (6H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.5Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.41 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.4Hz), 8.06 (1H, d, J=5.5Hz), 8.21 (1H, t, J=5.5Hz), 8.27 (1H, d, J=8.7Hz), 8.59 (1H, s).

[ 0 2 8 7 ]

実施例 8 2 N 4-(4-((1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド

実施例 7 7 で得られたフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N

— (4— (1— (エチルアミノ) カルボニル— 1 H— 5—インドリル) オキシ—  
2—ピリジル) —N— (フェノキシカルボニル) カルバメートの混合物 (0.401 g),  
N, N—ジメチルホルムアミド (5 ml)、モルホリン (0.326 ml, 3.73 mmol)を加  
え終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、固体をヘ  
キサン：ジエチルエーテル＝1：1にて洗い、標記化合物 (255mg, 0.62mmol) を  
得た。

MS Spectrum (ESI): 410 (M+1), 819 (2M+1).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.7Hz), 3.25-3.42 (6H, m),  
3.48-3.53 (4H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.6, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.02  
(1H, dd, J=2.6, 8.7Hz), 7.29 (1H, d, J=2.6Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90  
(1H, d, J=3.6Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 8.20 (1H, t, J=5.6Hz), 8.28 (1H, t,  
J=5.6Hz), 9.19 (1H, s).

[0 2 8 8]

実施例 8 3 N 1—エチル—5— (2— ((1, 1—ジオキソチオモルホリン—4—  
—イルカルボニル) アミノ) ピリジン—4—イルオキシ) —1 H—1—インドー  
ルカルボキサミド

1, 1—ジオキソチオモルホリン塩酸塩 (248 mg, 1.42 mmol, 製造例 5 4—3)、  
フェニル N— (4— (1— (エチルアミノ) カルボニル— 1 H— 5—インドリ  
ロキシ) —2—ピリジル) —N— (フェノキシカルボニル) カルバメート (170 mg,  
0.317 mmol、製造例 5 5—1)を用いて実施例 5 4と同様の反応を行うことにより、  
無色結晶として標記化合物 (116 mg, 0.253 mmol, 80.0 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.10 (4H, m), 3.29  
(2H, m), 3.80 (4H, m), 6.58 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4 Hz),  
7.03 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz),  
7.90 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.22 (1H, t, J=5.4 Hz), 8.28  
(1H, d, J=9.0 Hz), 9.54 (1H, s).

[ 0 2 8 9 ]

実施例 8 4 N 1-エチル-5-(2-((メトキシルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-(4-((1-((エチルアミノ)カルボニル)-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)カルバメート (150mg, 0.36mmol、製造例 2 7-2) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから実施例 2 7 と同様な手法により標記化合物 (94.3mg, 0.26mmol, 70.9%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 3.20-3.40 (2H, m), 3.59 (3H, s), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.16 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 8.21 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.95 (1H, s), 10.15 (1H, s).

[ 0 2 9 0 ]

実施例 8 5 N 1-シクロプロピル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 6 8 で得られたフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物 (470 mg) に N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、4-ヒドロキシピペリジン (433 mg, 4.29 mmol) を加え終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、標記化合物 (220mg, 0.51mmol, 39%) を白色結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 436 (M+1), 871 (2M+1).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.58-0.63 (2H, m), 0.69-0.76 (2H, m), 1.18-1.30 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.93-3.02 (2H, m),

3.55-3.64 (1H, m), 3.69-3.77 (2H, m), 4.63 (1H, d, J=4.4Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.8Hz), 6.64 (1H, d, J=3.6Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.5Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.86 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.8Hz), 8.24-8.29 (2H, m), 9.08 (1H, s).

5 [0291]

実施例 86 N1-シクロプロピル-5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-塩酸塩 (221 mg, 1.46 mmol、製造例 8-3)、フェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物 (200 mg、実施例 68 中間体) を用いて実施例 41 と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (109 mg, 0.242 mmol) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.61 (2H, m), 0.73 (2H, m), 1.08 (3H, s), 1.30-1.41 (4H, m), 2.76 (1H, m), 3.14 (2H, m), 3.63 (2H, m), 4.27 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.27 (2H, m), 9.04 (1H, s).

20

[0292]

実施例 87 N4-(4-(1-(シクロプロピルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド

実施例 68 で得られたフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカル

25

ボニルー 1 H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) カルバメートの混合物  
(470mg) に N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、モルホリン (0.373 ml, 4.28  
mmol) を加え終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、  
固体をヘキサン: ジエチルエーテル = 1 : 1 にて洗い、標記化合物 (255 mg, 0.58  
5 mmol, 95 %) を得た。

MS Spectrum (ESI): 422 (M+1), 843 (2M+1).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.58-0.75 (4H, m), 2.72-2.81 (1H, m),  
3.26-3.40 (4H, m), 3.50 (4H, t, J=4.8Hz), 6.56 (1H, dd, J=2.5, 5.6Hz), 6.65  
(1H, d, J=3.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.5, 8.8Hz), 7.30 (1H, d, J=2.5Hz), 7.36  
10 (1H, d, J=2.5Hz), 7.86 (1H, d, J=3.4Hz), 8.08 (1H, d, J=5.5Hz), 8.24-8.30  
(2H, m), 9.18 (1H, s).

[ 0 2 9 3 ]

実施例 88 N1-シクロプロピルー 5-(2-((ピロリジン-1-イルカルボ  
ニル) アミノ)-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

15 実施例 68 で得られたフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボ  
ニルー 1 H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) -N-(フェノキシカル  
ボニル) カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカル  
ボニルー 1 H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) カルバメートの混合物  
(470 mg) に N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、ピロリジン (0.35ml, 4.2mmol)  
20 を加え終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、標記  
化合物 (200 mg, 0.49 mmol) を白色結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 406 (M+1), 811 (2M+1).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.58-0.78 (4H, m), 1.70-1.83 (4H,  
m), 2.73-2.81 (1H, m), 3.23-3.45 (4H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.2, 5.7Hz), 6.65  
25 (1H, d, J=3.5Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.2, 8.7Hz), 7.36 (1H, d, J=2.2Hz), 7.41  
(1H, d, J=2.2Hz), 7.86 (1H, d, J=3.5Hz), 8.06 (1H, d, J=5.7Hz), 8.16-8.30



(2H, m), 8.59 (1H, s).

[0294]

実施例 89 N1-シクロプロピル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボ  
ニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

- 5 実施例 68 で得られたフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボ  
ニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカル  
ボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカル  
ボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物  
10 (467 mg)にN, N-ジメチルホルムアミド(5 ml)、ピペリジン (0.42ml, 4.2mmol)  
を加え終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、固体  
をヘキサン：ジエチルエーテル=1：1にて洗い、標記化合物の結晶 (241mg,  
0.57mmol)を得た。

MS Spectrum (ESI): 420 (M+1), 839 (2M+1).

- 15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.58-0.77 (4H, m), 1.34-1.55 (6H,  
m), 2.72-2.81 (1H, m), 3.27-3.40 (4H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.6, 5.6Hz), 6.64  
(1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.6, 8.7Hz), 7.30 (1H, d, J=2.6Hz), 7.35  
(1H, d, J=2.6Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.23-8.30  
(2H, m), 9.03 (1H, s).

[0295]

- 20 実施例 90 N4-(4-(1-(シクロペンチルアミノ)カルボニル-1H-  
5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド  
フェニル N-(4-(1-シクロペンチルアミノカルボニル-1H-インド  
ル-5-イルオキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバ  
メート (200 mg, 0.35 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml)に溶解し、  
25 モルホリン (0.15 ml, 1.73 mmol)を加え室温で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エ  
チル-水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、

減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(富士シリシアBW-300, 酢酸エチル～酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、得られた無色油状物にジエチルエーテルを加えて結晶化させ、濾取、ジエチルエーテルで結晶を洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物(140 mg, 0.31 mmol, 90 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.48-1.64 (4H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 3.35 (4H, m), 3.51 (4H, m), 4.14 (1H, m), 6.56 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.30 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.00 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.08 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.18 (1H, s).

[0296]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例90-1 フェニル N-シクロペンチルカルバメート

シクロペンチルアミン (9.9 ml, 100 mmol)をテトラヒドロフラン (400 ml)に溶解し、ここにピリジン (8.9 ml, 110 mmol)を加えて攪拌した。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (13.8 ml, 110 mmol)を攪拌下5分間で滴下し、その後室温で24.5時間攪拌した。反応溶液を水-酢酸エチルで分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた結晶をヘキサン:酢酸エチル=5:1に懸濁させた後、濾取、結晶をヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合物(16.6 g, 81 mmol, 81 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.47 (4H, m), 1.63 (2H, m), 1.81 (2H, m), 3.81 (1H, m), 7.07 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.17 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.35 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.75 (1H, d, J=6.8 Hz).

[0297]

製造例90-2 N1-シクロペンチル-5-(2-アミノピリジン-4-イル

オキシ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット記載の 4 - (1 H - 5 - インドリル  
オキシ) - 2 - ピリジナミン (2.50 g, 11.1 mmol、C A S N o . 4 1 7 7 2 2  
- 1 1 - 3) を N, N - ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、室温で水素化ナ  
トリウム (0.530 g, 13.3 mmol) を加え、30 分間攪拌した。ここに室温で攪拌下  
フェニル N - シクロペンチルカルバメート (2.50 g, 12.2 mmol) を加え、30  
分間攪拌した。反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄した。こ  
れをメタノールに溶解し、シリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、ヘキ  
サン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 9 8 : 2)  
で精製した。得られた結晶をヘキサン : エタノール = 1 0 : 1 に懸濁させた後濾  
取、ヘキサンで結晶を洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合  
物 (2.08 g, 6.18 mmol, 55.7 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.56 (4H, m), 1.71 (2H, m), 1.92 (2H, m),  
4.14 (1H, m), 5.74 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.83 (2H, s), 6.12 (1H, dd, J=2.0, 5.6  
Hz), 6.64 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.0  
Hz), 7.75 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.94 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.97 (1H, d, J=6.4 Hz),  
8.23 (1H, d, J=8.8 Hz).

[ 0 2 9 8 ]

製造例 9 0 - 3    フェニル N - ( 4 - ( 1 - シクロペンチルアミノカルボニル  
- 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 2 - ピリジル) - N - (フェノキシカ  
ルボニル) カルバメート

N 1 - シクロペンチル - 5 - ( 2 - アミノピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H -  
1 - インドールカルボキサミド (1.55 g, 4.58 mmol) をテトラヒドロフラン (90  
ml) に溶解し、ここにトリエチルアミン (1.43 ml, 10.31 mmol), ピリジン (0.56  
ml, 6.88 mmol) を加えて攪拌した。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (1.44 ml,  
11.45 mmol) を滴下し、室温で 2 . 5 時間攪拌した。反応溶液を水 - 酢酸エチルで

分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト（富士シリシアBW-300、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～1：3）で精製し、無色アモルファスとして標記化合物（2.516 g, 4.36 mmol, 95.2 %）を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.63 (4H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.65 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 6.95 (1H, dd,  $J=2.4$ , 5.6 Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=2.4$ , 8.8 Hz), 7.16 (4H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.42 (4H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=3.8$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz),  
10 8.42 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

[0299]

実施例 91 5-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロペンチルアミド

- 15 フェニル N-(4-(1-シクロペンチルアミノカルボニル-1H-インドール-5-イルオキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (200 mg, 0.346 mmol、製造例 90-3)、4-ヒドロキシピペリジン (175 mg, 1.73 mmol) を用いて実施例 90 と同様の反応を行うことにより、無色結晶として標記化合物 (129 mg, 0.278 mmol, 80.2 %) を得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.23 (2H, m), 1.48-1.77 (8H, m), 1.92 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.73 (2H, m), 4.15 (1H, m), 4.64 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 6.53 (1H, dd,  $J=2.0$ , 5.6 Hz), 6.65 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=2.0$ , 9.0 Hz), 7.31 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J=9.0$  Hz),  
25 9.09 (1H, s).

[0300]

実施例 9 2 N 1-シクロペンチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドルカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-シクロペンチルアミノカルボニル-1H-インドル-5-イルオキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (200 mg, 0.346 mmol、製造例 9 0-3)、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (268 mg, 1.73 mmol)を用いて実施例 9 0と同様の反応を行うことにより、無色結晶として標記化合物 (83 mg, 0.161 mmol, 46.3 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.18-1.30 (2H, m), 1.50-1.80 (12H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.08 (1H, m), 2.43 (4H, m), 2.81 (2H, m), 3.91 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.96 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.99 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.25 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.08 (1H, s).

[0301]

実施例 9 3 N 1-(3-メチルブチル)-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドルカルボキサミド

N 1-(3-メチルブチル)-5-((2-アミノ-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドルカルボキサミド (1.45g, 4.29 mmol) にN, N-ジメチルホルムアミド (30 ml)、ピリジン (0.52 ml, 6.4 mmol) とトリエチルアミン (1.35 ml, 9.69 mmol) を加え、0℃攪拌下クロロギ酸フェニル (0.81 ml, 6.4 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、フェニル N-(4-(1-((3-メチルブチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-(((3-メチル

ブチル) アミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル)  
 -N- (フェノキシカルボニル) カルバメートの混合物 (2.0 g) が得られた。こ  
 の混合物の 0.4 g を N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、4- (1-  
 ピロリジニル) ピペリジン (0.43g, 2.8mmol) を加え 2 時間攪拌し、反応液を酢酸  
 5 エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 (富士シリシア NH、酢酸エチル: メタノール=10:1) にて精製し、標記化  
 合物 (275 mg, 0.53 mmol) を白色結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 519(M+1).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.91 (6H, d, J=7.6Hz), 1.18-1.30 (3H, m),  
 10 1.47 (2H, q, J=7.6Hz), 1.57-1.80 (6H, m), 2.03-2.22 (1H, m), 2.37-2.48 (4H,  
 m), 2.76-2.85 (2H, m), 3.25-3.36 (2H, m), 3.88-3.97 (2H, m), 6.53 (1H, dd,  
 J=2.4, 5.4Hz), 6.66 (1H, d, J=3.6Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 7.31 (1H,  
 d, J=2.4Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d,  
 J=5.4Hz), 8.16 (1H, t, J=5.4 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.08 (1H, s).

15 [0302]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 93-1 N1- (3-メチルブチル) -5- ((2-アミノ-4-ピリ  
ジル) オキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド

国際公開第 02/32872 号パンフレット記載の 4- (1H-5-インドリル  
 20 オキシ) -2-ピリジナミン (2.0g, 8.9mmol, CAS No. 417722-1  
 1-3) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に室温攪拌下、水素化ナ  
 トリウム (426 mg, 10.7 mmol) を加えた。30 分後に氷水浴冷却し、フェニル N  
 - (3-メチルブチル) カルバメート (2.02 g, 9.75 mmol) を加え、室温まで昇  
 温し 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩  
 25 水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮、NH-シリカゲルカラムクロマ  
 トグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) にて精製し、標記化合物 (1.45 g,

4.3 mmol, 48%) を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.89-0.93 (6H, m), 1.40-1.70 (3H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 5.72-5.75 (1H, m), 5.83 (2H, s), 6.10-6.40 (1H, m), 6.64-6.68 (1H, m), 6.98-7.02 (1H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J=1.5, 6.0Hz), 7.86-7.90 (1H, m), 8.14 (1H, t, J=4.5Hz), 8.25 (1H, d, J=9.0Hz).

[0303]

#### 製造例 93-2 フェニル N-(3-メチルブチル) カルバメート

クロロギ酸フェニル (14.8 ml, 0.117 mol) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、室温攪拌下にトリエチルアミン (18.0 ml, 0.129 mol) イソアミルアミン (15.0 ml, 0.129 mol) を加え、終夜攪拌して反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮、減圧乾燥し、標記化合物 (14 g, 0.068 mol, 58%) を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.89 (6H, d, J=7.9 Hz), 1.36 (2H, q, J=7.9 Hz), 1.55-1.69 (1H, m), 3.05 (2H, q, J=7.9 Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.68 (1H, t, J=4.8 Hz).

[0304]

#### 実施例 94 N1-(3-メチルブチル)-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 93 で合成されたフェニル N-(4-(1-((3-メチルブチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-((3-メチルブチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートの混合物 (243 mg) に N, N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) と 4-ヒドロキシピペリジン (213 mg, 2.11 mmol) を加え、2 時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィ

— (酢酸エチル：メタノール＝10：1) にて精製し、標記化合物 (150 mg, 0.322 mmol) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.91 (6H, d, J=7.2Hz), 1.18-1.30 (2H, m), 1.46 (2H, q, J=7.2Hz), 1.60-1.70 (3H, m), 2.97 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.69-3.80 (2H, m), 4.63 (1H, d, J=3.4Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.3, 5.8 Hz), 6.66 (1H, d, J=3.5Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.3, 8.6Hz), 7.31 (1H, d, J=2.3Hz), 7.35 (1H, d, J=2.3Hz), 7.90 (1H, d, J=3.5Hz), 8.06 (1H, d, J=5.8Hz), 8.16 (1H, t, J=5.8Hz), 8.26 (1H, t, J=8.6Hz), 9.08 (1H, s).

[0305]

10 実施例95 N4-(4-(1-((3-メチルブチル)アミノ)カルボニル-1  
H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド  
 実施例93で合成されたフェニル N-(4-(1-((3-メチルブチル)アミ

15 ノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート  
とフェニル N-(4-(1-((3-メチルブチル)アミノ)カルボニル-1H  
-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カ  
 ルバメートの混合物 (0.6 g) に N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) とモルホリ

20 ン (0.163 ml, 1.87 mmol) を加え、2時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分  
配し、有機層を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア  
NH、酢酸エチル：メタノール＝10：1) にて精製し標記化合物 (0.202 g, 0.447  
mmol) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.92 (6H, dd, J=1.7, 7.3Hz), 1.47 (2H, q, J=7.3Hz), 1.58-1.70 (1H, m), 3.25-3.60 (10H, m), 6.55-6.59 (1H, m), 6.65-6.70 (1H, m), 7.00-7.07 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.37 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.07 (1H, m), 8.17 (1H, t, J=5.2Hz), 8.27 (1H, d, J=8.3Hz), 9.18 (1H, s).

[0306]

25 実施例96 N1-(1-エチルプロピル)-5-(2-(((4-(ピロリジン



—1—イル) ピペリジン—1—イル) カルボニル) アミノ) ピリジン—4—イル  
オキシ) —1H—1—インドールカルボキサミド

- 5 N1—(1—エチルプロピル)—5—(2—アミノ—4—ピリジル) オキシ—1  
H—1—インドールカルボキサミド (1.45g, 4.29 mmol) にテトラヒドロフラン  
(20 ml)、トリエチルアミン (1.73 ml, 12.4 mmol) を加え、0℃攪拌下クロロギ  
酸フェニル (1.15 ml, 9.1 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢  
酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー  
10 に付し、フェニル N—(4—(1—((1—エチルプロピル) アミノ) カルボ  
ニル—1H—5—インドリル) オキシ—2—ピリジル) カルバメートとフェニル  
N—(4—(1—((1—エチルプロピル) アミノ) カルボニル—1H—5—イン  
ドリル) オキシ—2—ピリジル)—N—(フェノキシカルボニル) カルバメートの  
混合物 (1.8 g) が得られた。この混合物の 0.6 g をN, N—ジメチルホルムア  
ミド (5 ml) に溶解し、4—(1—ピロリジニル) ピペリジン (0.7 g, 4.7 mmol)  
15 を加え2時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、シ  
リカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH, 酢酸エチル: メタノー  
ル=10:1) にて精製し、標記化合物 (0.202 g, 0.391 mmol) を白色結晶とし  
て得た。

MS Spectrum (ESI): 519(M+1).

- 20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.90 (6H, t, J=7.5Hz), 1.20-1.30 (3H, m),  
1.47-1.80 (9H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.40-2.47 (4H, m), 2.77-2.86 (2H, m),  
3.62-3.72 (1H, m), 3.88-3.95 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.9Hz), 6.66 (1H,  
d, J=3.5Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.11 (1H, d, J=2.4Hz), 7.35 (1H,  
d, J=2.4Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 7.99 (1H, d, J=3.5Hz), 8.06 (1H, d,  
J=5.9Hz), 8.25 (1H, t, J=8.8 Hz), 9.08 (1H, s).

- 25 [0307]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 96-1 N1-(1-エチルプロピル)-5-(2-アミノ-4-ピリ  
ジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

国際公開第02/32872号パンフレット記載の4-(1H-5-インドリル  
オキシ)-2-ピリジナミン (1.85 g, 8.2 mmol, CAS No. 417722  
5 -11-3) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に室温攪拌下水素化  
ナトリウム (394 mg, 9.84 mmol) を加えた。30 分後に氷水浴冷却し、フェニル  
N-(1-エチルプロピル) カルバメート (1.87 g, 9.03 mmol) を加え、室温ま  
で昇温し3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和  
食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて洗浄し濃縮、シリカゲルカラムクロマ  
10 トグラフィー (富士シリシアNH, ヘキサン:酢酸エチル=3:1) にて精製し、  
標記化合物 (1.95 g, 5.8 mmol, 71 %) を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.89 (6H, t, J=7.5Hz), 1.44-1.63 (4H, m),  
3.60-3.72 (1H, m), 5.73 (1H, d, J=2.6Hz), 5.80 (2H, s), 6.12 (1H, dd, J=2.6,  
6.0Hz), 6.67 (1H, d, J=4.3Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 7.32 (1H, d,  
15 J=2.6Hz), 7.75 (1H, d, J=6.0Hz), 7.98 (1H, d, J=4.3Hz), 8.23 (1H, d, J=8.6Hz),  
9.30 (1H, s).

[0308]

製造例 96-2 フェニル N-(1-エチルプロピル) カルバメート

1-エチルプロピルアミン (11.6ml, 100mmol) をテトラヒドロフラン (400ml)  
20 に溶解し、これに室温でピリジン (8.9ml, 110mmol) を加え、攪拌した。これを  
氷冷し、クロロギ酸フェニル (13.8ml, 110mmol) を滴下し、その後室温で24時  
間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・水に分配し、有機層を飽和食塩  
水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧留去した。得られた結晶を、ジエ  
チルエーテル:ヘキサン=1:5で結晶を洗浄、結晶として標記化合物 (22.3g,  
25 147mmol, 59.1%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.87 (6H, t, J=7.5Hz), 1.30-1.56 (4H, m),

3.20-3.34 (1H, m), 7.03-7.08 (2H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.32-7.38 (2H, m),  
7.51 (1H, d, J=8.7Hz).

[0309]

実施例 97 N1-(1-エチルプロピル)-5-(2-((4-ヒドロキシピペ  
5 リジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカ  
ルボキサミド

実施例 96 で合成されたフェニル N-(4-(1-((1-エチルプロピル)ア  
ミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメー  
トとフェニル N-(4-(1-((1-エチルプロピル)アミノ)カルボニル-  
10 1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)  
カルバメートの混合物 (456 mg) に N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) と 4-  
ヒドロキシピペリジン (360 mg, 3.56 mmol) を加え、2 時間攪拌し、反応液を酢  
酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー  
15 (富士シリシア NH, 酢酸エチル:メタノール=10:1) にて精製し、標記  
化合物 (137mg, 0.294mmol) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.90 (6H, t, J=7.5 Hz), 1.18-1.30 (3H, m),  
1.45-1.70 (6H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.55-3.80 (3H, m), 4.63 (1H, d, J=5.1Hz),  
6.53 (1H, m), 6.66 (1H, d, J=3.5Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.5, 8.8Hz), 7.31 (1H,  
d, J=2.5Hz), 7.36 (1H, d, J=2.5Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 7.98 (1H, d,  
20 J=3.5Hz), 8.06 (1H, d, J=5.7 Hz), 8.24 (1H, t, J=8.8Hz), 9.08 (1H, s).

[0310]

実施例 98 N4-(4-(1-((1-エチルプロピル)アミノ)カルボニル-  
1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミ  
ド

25 実施例 96 で合成されたフェニル N-(4-(1-((1-エチルプロピル)ア  
ミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメー

トとフェニル N-(4-(1-((1-エチルプロピル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートの混合物 (0.324 g) に N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) とモルホリン (0.22 ml, 2.5 mmol) を加え、2 時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH, 酢酸エチル:メタノール=10:1) にて精製し、標記化合物 (95 mg, 0.21 mmol) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.91 (6H, t, J=7.5Hz), 1.45-1.65 (4H, m), 3.37-3.40 (4H, m), 3.48-3.58 (4H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.6, 5.8Hz), 6.68 (1H, d, J=3.5Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 7.31 (1H, d, J=2.6Hz), 7.36 (1H, d, J=2.6Hz), 7.80 (1H, d, J=9.1Hz), 8.00 (1H, d, J=3.5Hz), 8.08 (1H, d, J=5.8Hz), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 9.18 (1H, s).

[0311]

実施例 99 N-(4-(1-((1-ペンチル)アミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド

フェニル N-(4-(1-(1-ペンチルアミノ)カルボニル-1H-インドール-5-イルオキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (200 mg, 0.35 mmol)、モルホリン (0.15 ml, 1.7 mmol) を用いて実施例 90 と同様の反応を行うことにより、無色結晶として標記化合物 (131 mg, 0.29 mmol, 84 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.88 (3H, t, J=6.0 Hz), 1.31 (4H, m), 1.56 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.35 (4H, m), 3.51 (4H, m), 6.56 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.31 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.20 (1H, t, J=5.6 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.18 (1H, s).

[0312]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 99-1 フェニル N-(1-ペンチル)カルバメート

1-ペンチルアミン (11.6 ml, 100 mmol)、ピリジン (8.9 ml, 110 mmol)、クロ  
ロギ酸フェニル (13.8 ml, 110 mmol)を用いて製造例 90-1 と同様の反応を行  
うことにより、淡黄色結晶として標記化合物 (20.5 g, 99 mmol, 99 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.92 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.36 (4H, m), 1.58  
(2H, m), 3.26 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 5.00 (1H, brs), 7.13 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.19  
(1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.35 (2H, t,  $J=7.6$  Hz).

[0313]

製造例 99-2 N1-(1-ペンチル)-5-(2-アミノピリジン-4-イ  
ルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

国際公開第 02/32872 号パンフレット記載の 4-(1H-5-インドリル  
オキシ)-2-ピリジナミン (5.0 g, 22 mmol、CAS No. 417722-  
11-3)をN,N-ジメチルホルムアミド (60 ml)に溶解させ、室温で水素化ナ  
トリウム (1.06 g, 27 mmol)を加え、30分間攪拌した。ここに室温で攪拌下フ  
ェニル N-ノルマルペンチルカルバメート (5.06 g, 24 mmol)を加え、30分  
間攪拌した。反応溶液に水、酢酸エチル (少量のメタノールにて不溶物を完全に  
溶かす) 加えて分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥  
後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNH、ヘ  
キサン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル:メタノール=95:5)  
で精製した。得られた結晶をヘキサン:エタノール=10:1に懸濁させた後濾  
取、ヘキサンで結晶を洗浄、通風乾燥することにより、無色結晶として標記化合  
物 (1.55 g, 4.58 mmol, 21 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.87 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.31 (4H, m), 1.56  
(2H, m), 3.25 (2H, m), 5.74 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 5.83 (2H, s), 6.12 (1H, dd,  
 $J=2.8, 5.8$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.00 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.32

(1H, d, J=2.0 Hz), 7.75 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.17 (1H, t, J=5.4 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz).

[ 0 3 1 4 ]

製造例 99-3 フェニル N- (4- ((1-ペンチル) アミノカルボニル-  
5 1H-インドール-5-イルオキシ) -2-ピリジル) -N- (フェノキシカル  
ボニル) カルバメート

N1- (1-ペンチル) -5- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) -1H-  
1-インドールカルボキサミド (1.55 g, 4.58 mmol)、トリエチルアミン (1.43  
10 ml, 10.31 mmol)、ピリジン (0.56 ml, 6.88 mmol)、クロロギ酸フェニル (1.44  
ml, 11.45 mmol)を用いて製造例 90-3 と同様の反応を行うことにより、無色ア  
モルファスとして標記化合物 (2.39 g, 4.13 mmol, 90.1 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J=6.4 Hz), 1.31 (4H, m), 1.56  
(2H, m), 3.27 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.4, 5.4 Hz),  
7.09 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.16 (4H, d, J=7.6 Hz), 7.29 (2H, t, J=7.6 Hz),  
15 7.43 (5H, m), 7.51 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.21 (1H, t,  
J=5.6 Hz), 8.31 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.4 Hz).

[ 0 3 1 5 ]

実施例 100 N1- (1-ペンチル) -5- (2- (((4-ヒドロキシピペリ  
20 ジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1  
-インドールカルボキサミド

フェニル N- (4- (1- (1-ペンチル) アミノカルボニル-1H-インド  
ール-5-イルオキシ) -2-ピリジル) -N- (フェノキシカルボニル) カル  
バメート (200 mg, 0.346 mmol、製造例 99-3)、4-ヒドロキシピペリジン  
(174 mg, 1.73 mmol)を用いて実施例 90 と同様の反応を行うことにより、無色結  
25 晶として標記化合物 (149 mg, 0.320 mmol, 92.6 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.87 (3H, m), 1.15-1.40 (6H, m), 1.50-1.70

(4H, m), 2.98 (2H, m), 3.36 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.74 (2H, m), 4.64 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.70 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.19 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.6 Hz), 9.09 (1H, s).

5 [0316]

実施例101 N1-(1-ペンチル)-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

10 フェニル N-(4-(1-(1-ペンチル)アミノカルボニル-1H-インドール-5-イルオキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (200 mg, 0.346 mmol、製造例99-3)、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン (267 mg, 1.73 mmol)を用いて実施例90と同様の反応を行うことにより、無色結晶として標記化合物 (124 mg, 0.239 mmol, 69.2 %)を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.20-1.35 (6H, m), 1.52-1.67 (6H, m), 1.74 (2H, m), 2.08 (1H, m), 2.43 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.23-3.29 (4H, m), 3.92 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.91 (1H, t, J=3.8 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.19 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.26 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.09 (1H, s).

20 [0317]

実施例102 N1-メチル-3-クロロ-5-(2-(((3-(ジエチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

25 フェニル N-(4-(3-クロロ-1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (160 mg)、3-(ジエチルアミノ)プロピルアミン (120 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (5

m l) を室温で 10 分攪拌した。重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、富士シリシア NH シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) を行い、白色固体として標記化合物 (86 mg) を得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.90 (6H, t, J= 7.2Hz), 1.46-1.56 (2H, m), 2.32-2.46 (6H, m), 2.83 (3H, d, J= 4.4Hz), 3.08-3.15 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J= 5.6, 2.4Hz), 6.84 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.16 (1H, dd, J= 8.8, 2.4Hz), 7.28 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.02 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.09 (2H, s), 8.21 (1H, q, J= 4.4Hz), 8.33 (1H, d, J= 8.8Hz), 9.04 (1H, s).

10 [0318]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 102-1 N1-メチルー5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-3-クロロ-1H-インドールカルボキサミド

15 国際公開第 02/32872 号パンフレット記載の 5-((2-アミノ-4-ピリジル) オキシ)-3-クロロ-1H-1-インドール (4.0 g, 15 mmol, CAS No. 417721-98-3) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (0.68 g, 60 % in oil)、フェニル N-メチルカルバメート (2.6 g、製造例 2-1) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH, ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) にて精製し、無色アモルファスとして標記化合物 (1.5 g) を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.83 (3H, d, J=4.0 Hz), 5.78 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.88 (2H, brs), 6.14 (1H, dd, J=2.0, 5.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.23 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.78 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.19 (1H, m), 8.32 (1H, d, J=9.0 Hz).

25 [0319]



製造例 102-2 フェニル N-(4-(3-クロロ-1-(メチルアミノ)  
カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) カルバメート

N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-3-クロロ-1H-  
 1-インドールカルボキサミド (850 mg, 製造例 102-1)、トリエチルア  
 5 ミン (0.37 ml), ピリジン (320 mg), N, N-ジメチルホルムアミド  
 (10 ml) を氷-食塩にて冷却下、フェニル クロロホルメート (630 mg)  
 を滴下した。20分攪拌した後重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、カラムクロ  
 マトグラフィー (酢酸エチル) にて精製した。残渣に酢酸エチルを加え析出して  
 くる結晶を濾取し、白色結晶 (160 mg) を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.80 (3H, d, J= 4.4Hz), 6.70 (1H, dd,  
 J= 5.6Hz, 2.4Hz), 7.10-7.25 (4H, m), 7.26-7.40 (4H, m), 8.07 (1H, s), 8.18 (2H,  
 m), 8.31 (1H, d, J= 8.8Hz), 10.77 (1H, s).

[0320]

実施例 103 N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-(ピロリジン-1  
-イル) ピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-  
インドールカルボキサミド

N1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-3-クロロ-1H-  
 1-インドールカルボキサミド (278 mg, 製造例 102-1)、トリエチルア  
 ミン (0.37 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) を氷冷攪拌し、クロロギ酸  
 20 フェニル (0.33 ml) を滴下しさらに10分攪拌した。水を加え酢酸エチル  
 で抽出しカラムクロマトグラフィーで精製し、373 mg の残渣を得た。このうち  
 245 mg をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、4-(1-ピ  
 ロリジニル) ピペリジン (345 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。反応  
 溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後硫  
 25 酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を富士シリシアNHシリカゲルを  
 用いたカラムクロマトグラフィーで精製し標記化合物 (154 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.19-1.30 (2H, m), 1.58-1.68 (4H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.36-2.46 (4H, m), 2.77-2.87 (5H, m), 3.88-3.97 (2H, m), 6.55 (1H, d, J=5.6Hz), 7.16 (1H, dd, J=9.2, 2.4Hz), 7.27 (1H, d, J=2.4Hz), 7.32 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 8.10 (1H, s), 8.19-8.22 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=9.2Hz), 9.13 (1H, brs).

[ 0 3 2 1 ]

実施例 1 0 4 N 1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

10 N 1-メチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-クロロ-1H-1-インドールカルボキサミド (480 mg, 製造例 1 0 2-1)、トリエチルアミン (0.63 ml)、テトラヒドロフラン (15 ml) を氷冷攪拌し、クロロギ酸フェニル (710 mg) を滴下しさらに 10 分攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出しカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製した。得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、4-ヒドロキシピペリジン (450 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、富士シリシア NH シリカゲルでカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 40 : 1) を行い精製し、標記化合物の無色粉末 (78 mg) を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-1.30 (2H, m), 1.61-1.79 (2H, m), 2.82 (3H, d, J= 4.4Hz), 2.94-3.03 (2H, m), 3.56-3.63 (1H, m), 3.70-3.78 (2H, m), 4.64 (1H, d, J= 4.0Hz), 6.55 (1H, dd, J= 5.6, 2.4Hz), 7.16 (1H, dd, J= 8.8, 2.4Hz), 7.27 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.32 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.08 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.09 (1H, s), 8.21 (1H, q, J= 4.4Hz), 8.32 (1H, d, J= 8.8Hz), 9.13 (1H, s).

25 [ 0 3 2 2 ]

実施例 1 0 5 N 1-メチル-3-クロロ-5-(2-(((3-(4-ヒドロキシ

ピペリジノ) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-  
1H-1-インドールカルボキサミド

1- (3-アミノプロピル) -4-ヒドロキシピペリジンを用いて、実施例103と同様にして目的物を白色結晶として得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.25-1.38 (2H, m), 1.48-1.58 (2H, m), 1.62-1.70 (2H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=3.6Hz), 3.02-3.13 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=4.0Hz), 6.52 (1H, dd, J=6.0, 2.4Hz), 6.84-6.86 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4Hz), 8.01-8.05 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.19-8.24  
 10 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=8.8Hz), 9.04 (1H, brs).

[0323]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例105-1 2- (3- (4-ヒドロキシピペリジノ) プロピル) イソイ-  
ンドリン-1, 3-ジオン

- 15 N- (3-ブロモプロピル) フタルイミド (26.8 g)、4-ヒドロキシピペリジン (15.0 g)、炭酸カリウム (27.6 g) をN, N-ジメチルホルムアミドに加えて室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナリウムで乾燥し、減圧下濃縮して標記化合物 (13.9 g) を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-2.05 (6H, m), 2.10-2.60 (4H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 3.60-3.85 (3H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.82-7.87 (2H, m).

[0324]

製造例105-2 ベンジル N- (3- (4-ヒドロキシピペリジノ) プロピル)  
カルバメート

- 25 2- (3- (4-ヒドロキシピペリジノ) プロピル) イソインドリン-1, 3-ジオン (4.5 g) にエタノール (100 ml) と抱水ヒドラジン (1.5 g)

を加え 2.5 時間加熱還流し、生成した結晶を濾取した。この濾液に N-メチル  
 モルホリン (2.5 ml)、N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ) スクシイミ  
 ド (5.2 g) を加えて室温で一晩攪拌した。反応溶液に重曹水を加え酢酸エチ  
 ルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥し、  
 5 減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (2.  
 96 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.52-2.10 (6H, m), 2.10-2.60 (4H, m),  
 2.78-2.90 (2H, m), 3.24-3.33 (2H, m), 3.53-3.86 (1H, m), 5.09 (2H, s),  
 5.88-5.96 (1H, m), 7.28-7.38 (5H, m).

10 [0325]

製造例 105-3 1-(3-アミノプロピル)-4-ヒドロキシピペリジン  
 ベンジル N-(3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)カルバメート (2.  
 96 g) にエタノール (200 ml) とパラジウム炭素 (2.5 g) を加えて、  
 水素雰囲気下で一晩激しく攪拌した。パラジウム炭素を濾取、この濾液を濃縮し  
 15 て標記化合物 (1.5 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.25-1.38 (2H, m), 1.41-1.49 (2H, m),  
 1.61-1.69 (2H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 2.49-2.57 (2H, m),  
 2.58-2.69 (2H, m), 3.30-3.42 (1H, m).

[0326]

20 実施例 106 N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-(2-ヒドロキシ  
 エチル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-  
 1H-1-インドールカルボキサミド

4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンを用いて実施例 104 と同様にして標  
 記化合物を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.30-2.48 (6H, m), 2.82 (3H, d, J= 4.4Hz),  
 3.30-3.40 (4H, m), 3.46 (2H, q, J= 5.6Hz), 4.38 (1H, t, J= 5.6Hz), 6.57 (1H,

dd,  $J = 5.6, 2.4\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.07-8.13 (2H, m), 8.21 (1H, q,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 9.15 (1H, s).

[0327]

5 実施例107 N4-(4-(3-クロロ-1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド

モルホリンを用いて実施例104と同様にして目的物を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.82 (3H, d,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 3.33-3.40 (4H, m), 3.49-3.56 (4H, m), 6.58 (1H, dd,  $J = 5.6, 2.4\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.06-8.13 (2H, m), 8.21 (1H, q,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 9.22 (1H, s).

[0328]

15 実施例108 N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N-エチルピペラジンを用い、実施例103と同様にして標記化合物を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.24-2.32 (6H, m), 2.82 (3H, d,  $J = 4.0\text{Hz}$ ), 3.34-3.39 (4H, m), 6.57 (1H, dd,  $J = 6.0, 2.4\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.4\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.07-8.10 (2H, m), 8.18-8.25 (1H, m), 8.33 (1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 9.17 (1H, brs).

[0329]

25 実施例109 N1-エチル-3-クロロ-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-エチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-クロロ-1H-

1-インドールカルボキサミドを用いて実施例104と同様にして無色アモルファスとして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.15 (2H, m), 1.61 (3H, t, J= 7.2Hz), 1.60-1.70 (2H, m), 2.94-3.02 (2H, m), 3.26-3.36 (2H, m), 3.56-3.63 (1H, m), 3.70-3.78 (2H, m), 4.64 (1H, d, J= 4.4Hz), 6.55 (1H, dd, J= 5.6, 2.4Hz), 7.16 (1H, dd, J= 8.8, 2.4Hz), 7.27 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.32 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.08 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.13 (1H, s), 8.22-8.27 (1H, m), 8.32 (1H, d, J= 8.8Hz), 9.12 (1H, s).

[0330]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例109-1 N1-エチルー5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-クロロ-1H-1-インドールカルボキサミド

国際公開第02/32872号パンフレット記載の5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-クロロ-1H-1-インドール(1.35g、CAS No. 417721-98-3)、水素化ナトリウム(210mg)、N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)の溶液に室温下にフェニル N-エチルカルバメートを加え、1時間攪拌した。反応溶液に塩化アンモニウム水を加え酢酸エチルで抽出し、富士シリシアNHシリカゲルでカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)を行い精製し、無色油状物として標記化合物(1.07g)

を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.15 (3H, t, J= 7.2Hz), 3.25-3.35 (2H, m), 5.76 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.87 (2H, s), 6.14 (1H, dd, J= 5.6, 2.4Hz), 7.13 (1H, dd, J= 8.8, 2.4Hz), 7.23 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.77 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.11 (1H, s), 8.20-8.25 (1H, m), 8.31 (1H, d, J= 8.8Hz).

[0331]

実施例110 N1-エチルー3-クロロ-5-(2-(((3-(4-ヒドロキ

シペリジノ) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ  
-1H-1-インドールカルボキサミド

5 N1-エチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-3-クロロ-1H-  
1-インドールカルボキサミドと1-(3-アミノプロピル)-4-ヒドロキシ  
ピペリジンをを用いて実施例103と同様にして目的物を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.26-1.38 (2H, m),  
1.48-1.57 (2H, m), 1.63-1.70 (2H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.18-2.25 (2H, m),  
2.60-2.68 (2H, m), 3.05-3.13 (2H, m), 3.26-3.34 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m),  
4.49 (1H, d, J=4.0Hz), 6.52 (1H, dd, J=6.0, 2.4Hz), 6.84-6.86 (1H, m), 7.16  
10 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4Hz), 7.98-8.05 (2H, m), 8.14 (1H,  
s), 8.22-8.28 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=8.8Hz), 9.03 (1H, brs).

[0332]

15 実施例111 N1-エチル-3-クロロ-5-(2-(((3-(ジエチルアミ  
ノ) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1  
-インドールカルボキサミド

N1-エチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-3-クロロ-1H-  
1-インドールカルボキサミドと3-(ジエチルアミノ) プロピルアミンを用い  
て実施例104と同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.90 (6H, t, J= 7.2Hz), 1.16 (3H, t, J=  
20 7.2Hz), 1.46-1.54 (2H, m), 2.33-2.44 (6H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 3.26-3.34  
(2H, m), 6.52 (1H, dd, J= 5.6, 2.4Hz), 6.83 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J= 8.8,  
2.4Hz), 7.28 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.02 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.04-8.13 (1H, brs),  
8.14 (1H, s), 8.23-8.27 (1H, m), 8.33 (1H, d, J= 8.8Hz), 9.04 (1H, s).

[0333]

25 実施例112 N1, 3-ジメチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)  
カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサ

ミド

N 1, 3-ジメチルー5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドルカルボキサミドを用いて実施例104と同様にして無色アモルファスとして標記化合物を得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.17-1.30 (2H, m), 1.61-1.70 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.80 (3H, d, J= 4.0Hz), 2.94-3.03 (2H, m), 3.56-3.64 (1H, m), 3.70-3.78 (2H, m), 4.64 (1H, d, J= 4.0Hz), 6.52 (1H, dd, J= 5.6, 2.4Hz), 7.02 (1H, dd, J= 8.8, 2.4Hz), 7.29-7.33 (2H, m), 7.66 (1H, s), 8.00 (1H, q, J= 4.0Hz), 8.05 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.25 (1H, d, J= 8.8Hz), 9.08 (1H, s).

10 [0334]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例112-1 4-(3-メチルー1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジナミン

- 15 5-ヒドロキシ-3-メチルインドール (4.7 g)、2-アミノ-4-クロロピリジン (4.1 g) 水素化ナトリウム (1.3 g)、ジメチルスルホキシド (40 ml) を160℃で15時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル次いで酢酸エチル:メタノール=20:1) で精製した。溶媒を減圧留去し褐色固体として標記化合物 (1.6 g) を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 5.70 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.77 (2H, s), 6.10 (1H, dd, J= 5.6, 2.4Hz), 6.80 (1H, dd, J= 8.8, 2.4Hz), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.35 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.72 (1H, d, J= 5.6Hz), 10.83 (1H, s).

[0335]

製造例112-2 N1, 3-ジメチルー5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

- 25 4-(3-メチルー1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジナミン (500



mg)、水素化ナトリウム (93 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の溶液に室温下にフェニル N-メチルカルバメート、(製造例 2-1) 350 mg を加え、2 時間 45 分攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、N Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア, ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 次いで酢酸エチル) を行い精製し、標記化合物の淡黄色アモルファス (365 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.19 (3H, s), 2.80 (3H, d, J= 4.0Hz), 5.73 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.83 (2H, s), 6.12 (1H, dd, J= 5.6, 2.4Hz), 7.00 (1H, dd, J= 8.8, 2.4Hz), 7.27 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.64 (1H, s), 7.75 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.98 (1H, q, J= 4.0Hz), 8.24 (1H, d, J= 8.8Hz).

[0336]

実施例 113 N1, 3-ジメチルー5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドルカルボキサミド

N1, 3-ジメチルー5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドルカルボキサミドと 4-(1-ピロリジニル) ピペリジンを用いて実施例 104 と同様にして無色アモルファスとして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.17-1.79 (2H, m), 1.60-1.67 (4H, m), 1.70-1.79 (2H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.40-2.57 (4H, m), 2.77-2.86 (5H, m), 3.88-3.96 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J= 5.6, 2.4Hz), 7.02 (1H, dd, J= 8.8, 2.4Hz), 7.28-7.85 (2H, m), 7.66 (1H, s), 8.00 (1H, q, J= 4.0Hz), 8.05 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.25 (1H, d, J= 8.8Hz), 9.08 (1H, s).

[0337]

実施例 114 N1-シクロプロピルー5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-3-メチルー1H-1-インドルカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-メチル-1H-1-インドールカルボキサミドを用いて実施例104と同様にして無色アモルファスとして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.56-0.60 (2H, m), 2.67-2.73 (2H, m), 1.19-1.29 (2H, m), 1.61-1.70 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.72-2.78 (1H, m), 2.94-3.03 (2H, m), 3.56-3.63 (1H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 4.64 (1H, d, J=4.0Hz), 6.51 (1H, dd, J=5.6, 2.4Hz), 7.02 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.11 (1H, d, J=2.4Hz), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 9.08 (1H, s).

[0338]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例114-1 N 1-シクロプロピル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-メチル-1H-1-インドールカルボキサミド

フェニル N-シクロプロピルカルバメートを用いて製造例112-2と同様にして無色アモルファスとして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.55-0.60 (2H, m), 0.68-0.73 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.70-2.79 (1H, m), 5.73 (1H, d, J=2.4Hz), 5.83 (2H, s), 6.12 (1H, dd, J=5.6, 2.4Hz), 7.00 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.26 (1H, d, J=2.4Hz), 7.63 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=5.6Hz), 8.09 (1H, d, J=2.4Hz), 8.23 (1H, d, J=8.8Hz).

[0339]

実施例115 N 1-シクロプロピル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-メチル-1H-1-インドールカルボキサミド

N 1-シクロプロピル-5-(2-アミノ-4-ピリジル)オキシ-3-メチル-1H-1-インドールカルボキサミドと1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラ

ジンを用いて実施例 104 と同様にして無色アモルファスとして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.57-0.60 (2H, m), 0.67-0.74 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.30-2.37 (6H, m), 2.70-2.78 (1H, m), 3.30-3.38 (4H, m), 3.46 (2H, q, J= 6.4Hz), 4.38 (1H, t, J= 6.4Hz), 6.53 (1H, dd, J= 5.6, 2.4Hz), 7.02 (1H, dd, J= 8.8, 2.4Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.06 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.11 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.24 (1H, d, J= 8.8Hz), 9.10 (1H, s).

[0340]

実施例 116 N1—メチル—5—(2—((メチルアミノ)カルボニル)アミノ—4—ピリジル)オキシ—1H—1—インドールカルボキサミド

製造例 5—2 で合成されたフェニル N—(4—(1—(メチルアミノ)カルボニル—1H—5—インドリロキシ)—2—ピリジル)—N—(フェノキシカルボニル)カルバメート (52mg, 0.1mmol) と 40%メチルアミン—メタノール溶液から、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (19.5mg, 0.058mmol, 58%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.64 (3H, d, J=4.4Hz), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.82 (1H, d, J=2.4Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 7.95 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.07 (1H, s).

[0341]

実施例 117 N1—メチル—5—(2—((エチルアミノ)カルボニル)アミノ—4—ピリジル)オキシ—1H—1—インドールカルボキサミド

製造例 5—2 で合成されたフェニル N—(4—(1—(メチルアミノ)カルボニル—1H—5—インドリロキシ)—2—ピリジル)—N—(フェノキシカルボニル)カルバメート (52mg, 0.1mmol) と 2.0Mエチルアミン—テトラヒドロフ

ラン溶液から、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (15.0mg, 0.042mmol, 42%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.2Hz), 2.83 (3H, d, J=4.0Hz), 3.10 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz), 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.99 (1H, s).

[0 3 4 2]

実施例 1 1 8 N 1—メチルー 5—(2—((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ—4—ピリジル)オキシ—1H—1—インドールカルボキサミド

製造例 5—2 で合成されたフェニル N—(4—(1—(メチルアミノ)カルボニルー 1H—5—インドリロキシ)—2—ピリジル)—N—(フェノキシカルボニル)カルバメート (52mg, 0.1mmol) とシクロプロピルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (22.0mg, 0.060mmol, 60%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.58–0.62 (2H, m), 0.71–0.79 (2H, m), 2.70 (1H, m), 3.07 (3H, d, J=4.8Hz), 5.64 (1H, m), 6.26 (1H, m), 6.41 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.20–7.30 (2H, m), 7.42–7.53 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=5.6Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz).

[0 3 4 3]

実施例 1 1 9 N 1—メチルー 5—(2—((ジエチルアミノ)カルボニル)アミノ—4—ピリジル)オキシ—1H—1—インドールカルボキサミド

製造例 5—2 で合成されたフェニル N—(4—(1—(メチルアミノ)カルボニルー 1H—5—インドリロキシ)—2—ピリジル)—N—(フェノキシカルボニル)カルバメート (52mg, 0.1mmol) とジエチルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (24.7mg, 0.065mmol, 65%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.01 (6H, t, J=7.2Hz), 2.82 (3H, d, J=4.4Hz), 3.20-3.50 (4H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.59 (1H, s).

[ 0 3 4 4 ]

実施例 1 2 0    N 1—メチル—5—(2—((1—プロピルアミノ)カルボニル)アミノ—4—ピリジル) オキシ—1 H—1—インドールカルボキサミド

製造例 5—2 で合成されたフェニル N—(4—(1—(メチルアミノ)カルボニル—1 H—5—インドリロキシ)—2—ピリジル)—N—(フェノキシカルボニル)カルバメート (52mg, 0.1mmol) と 1—プロピルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (28.0mg, 0.076mmol, 76%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.83 (3H, t, J=7.2Hz), 1.40 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 3.04 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.86 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01-8.03 (2H, m), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.00 (1H, s).

[ 0 3 4 5 ]

実施例 1 2 1    N 1—メチル—5—(2—((2—プロピルアミノ)カルボニル)アミノ—4—ピリジル) オキシ—1 H—1—インドールカルボキサミド

製造例 5—2 で合成されたフェニル N—(4—(1—(メチルアミノ)カルボニル—1 H—5—インドリロキシ)—2—ピリジル)—N—(フェノキシカルボニル)カルバメート (52mg, 0.1mmol) と 2—プロピルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (20.7mg, 0.056mmol, 56%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.06 (6H, d, J=6.8Hz), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 3.74 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz),

6.89 (1H, d, J=2.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz),  
7.81 (1H, m), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.02 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, m),  
8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.90 (1H, s).

[0346]

5 実施例 122 N1-メチル-5-(2-((シクロペンチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52mg, 0.1mmol) とシクロペンチルアミンから、実施例 5 と  
10 同様の手法により、標記化合物 (30.7mg, 0.078mmol, 78%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.10-1.90 (8H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz),  
3.89 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=2.4, 5.6Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 6.90 (1H,  
15 d, J=2.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H,  
m), 7.93 (1H, d, J=3.6Hz), 8.00 (1H, d, J=5.6Hz), 8.15 (1H, m), 8.28 (1H,  
d, J=8.8Hz), 8.89 (1H, s).

[0347]

20 実施例 123 N1-メチル-5-(2-((シクロヘキシルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52mg, 0.1mmol) とシクロヘキシルアミンから、実施例 5 と  
同様の手法により、標記化合物 (32.5mg, 0.080mmol, 80%) を白色結晶として得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.00-2.00 (8H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz),  
3.40-3.60 (2H, m), 3.75 (1H, m), 6.11 (1H, s), 6.43 (1H, m), 6.60 (1H, d,

J=3.6Hz), 6.95 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=3.6Hz), 7.95 (1H, d, J=5.6Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8Hz), 9.20 (1H, m).

[0348]

実施例 124 N1-メチル-5-(2-((2-プロペニルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52mg, 0.1mmol) とアリルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (18.5mg, 0.051mmol, 51%) を白色結晶として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 3.75 (2H, m), 5.06 (1H, dd, J=1.6, 10.4Hz), 5.14 (1H, dd, J=1.6, 17.2Hz), 5.87 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.87 (1H, d, J=2.4Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16-8.19 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=8.8Hz), 9.13 (1H, s).

15 [0349]

実施例 125 N1-メチル-5-(2-((2-プロピニルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52mg, 0.1mmol) とプロパルギルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (16.8 mg, 0.046mmol, 46%) を白色結晶として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.85 (3H, d, J=4.4Hz), 3.12 (1H, m), 3.92 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.70 (1H, d, J=3.6Hz), 6.87 (1H, d, J=2.4Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6Hz), 8.07 (1H, d, J=5.6Hz), 8.18 (1H, m), 8.29-8.31 (2H, m), 9.21 (1H, s).

25

## [ 0 3 5 0 ]

実施例 1 2 6    N 1—メチル—5—（2—（（ベンジルアミノ）カルボニル）アミノ—4—ピリジル）オキシ—1 H—1—インドールカルボキサミド

製造例 5—2 で合成されたフェニル N—（4—（1—（メチルアミノ）カルボニル—1 H—5—インドリロキシ）—2—ピリジル）—N—（フェノキシカルボニル）カルバメート（52mg, 0.1mmol）とベンジルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物（26.1mg, 0.063mmol, 63%）を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.85 (3H, d, J=4.4Hz), 4.34 (2H, d, J=5.6Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.90 (1H, d, J=2.4Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.39 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.17 (1H, m), 8.30 (1H, d, J=8.8Hz), 8.51 (1H, m), 9.17 (1H, s).

## [ 0 3 5 1 ]

実施例 1 2 7    N 1—メチル—5—（2—（（フルフリルアミノ）カルボニル）アミノ—4—ピリジル）オキシ—1 H—1—インドールカルボキサミド

製造例 5—2 で合成されたフェニル N—（4—（1—（メチルアミノ）カルボニル—1 H—5—インドリロキシ）—2—ピリジル）—N—（フェノキシカルボニル）カルバメート（52mg, 0.1mmol）とフルフリルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物（9.1mg, 0.022mmol, 22%）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.85 (3H, d, J=4.4Hz), 4.32 (2H, d, J=5.2Hz), 6.24 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.54 (1H, m), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.90 (1H, s), 7.06 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=2.4Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.18 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=8.8Hz), 8.38 (1H, m), 9.15 (1H, s).

## [ 0 3 5 2 ]

実施例 1 2 8    N 1—メチル—5—（2—（（チオフェン—2—イルメチルアミ



ノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (52mg, 0.1mmol) と 2-チオフェンメチルアミンから、実施例 5 と同様の手法により、標記化合物 (22.6mg, 0.054mmol, 54%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.85 (3H, d, J=4.4Hz), 4.50 (2H, d, J=5.6Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.88-6.98 (3H, m), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=3.6Hz), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.18 (1H, m), 8.30 (1H, d, J=8.8Hz), 8.55 (1H, m), 9.18 (1H, s).

[0353]

実施例 129 N1-エチル-5-(2-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 27-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメート (42mg, 0.1mmol) と 2.0Mエチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から、実施例 27 と同様の手法により、標記化合物 (23.1mg, 0.063mmol, 63%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.04 (3H, t, J=7.2Hz), 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 3.12 (2H, m), 3.31 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.88 (1H, d, J=2.4Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.38 (1H, d, J=2.4Hz), 7.92 (1H, d, J=3.6Hz), 7.97 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.23 (1H, m), 8.30 (1H, d, J=8.8Hz), 9.01 (1H, s).

[0354]

実施例 130 N1—エチル—5—(2—((ジエチルアミノ)カルボニル)アミノ—4—ピリジル)オキシ—1H—1—インドールカルボキサミド

製造例 27-2 で合成されたフェニル N—(4—(1—(エチルアミノ)カルボニル—1H—5—インドリル)オキシ—2—ピリジル)カルバメート (42mg, 0.1mmol) とジエチルアミンから、実施例 27 と同様の手法により、標記化合物 (25.8mg, 0.065mmol, 65%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.03 (6H, t, J=7.2Hz), 1.19 (3H, t, J=7.2Hz), 3.20-3.40 (6H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.38 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.92 (1H, d, J=3.6Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 8.23 (1H, m), 8.30 (1H, d, J=8.8Hz), 8.62 (1H, s).

[0355]

実施例 131 N1—ジメチル—5—(2—((メチルアミノ)カルボニル)アミノ—4—ピリジル)オキシ—1H—1—インドールカルボキサミド

N1—ジメチル—5—(2—アミノ—4—ピリジル)オキシ—1H—1—インドールカルボキサミド (42mg, 0.14mmol) と 40%メチルアミン—メタノール溶液から、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (17.5mg, 0.05mmol, 35%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.67 (3H, d, J=4.4Hz), 3.05 (6H, s), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83 (1H, d, J=2.4Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4Hz), 7.68-7.71 (2H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 9.10 (1H, s).

[0356]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 131-1 フェニル N, N—ジメチルカルバメート

2. 0Mジメチルアミン—テトラヒドロフラン溶液 (50ml, 0.1mol) とクロロギ

酸フェニル (13.8ml, 0.11mol)、ピリジン (8.9ml, 0.11mol) から製造例 2-1 と同様の手法により、標記化合物 (6.27g, 0.038mol, 38%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 7.09-7.39 (5H, m).

[0357]

製造例 131-2 N1-ジメチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (225mg, 1.0mmol) とフェニル N,N-ジメチルカルバメートから製造例 1-3 と同様の手法により、標記化合物 (128mg, 0.43mmol, 43%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.13 (6H, s), 4.36 (2H, brs), 5.92 (1H, d, J=2.4Hz), 6.31 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.59 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.30 (1H, d, J=2.4Hz), 7.37 (1H, d, J=3.6Hz), 7.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=5.6Hz).

[0358]

実施例 132 N1-ジメチル-5-(2-((エチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-ジメチル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (42mg, 0.14mmol) と 2.0M エチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (21.4mg, 0.058mmol, 41%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 3.05 (6H, s), 3.13 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.87 (1H, d, J=2.4Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4Hz), 7.68-7.71 (2H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 9.02 (1H, s).

## [ 0 3 5 9 ]

実施例 1 3 3    N 1—ジメチル—5—（2—（（ジメチルアミノ）カルボニル）  
アミノ—4—ピリジル）オキシ—1 H—1—インドールカルボキサミド

5    N 1—ジメチル—5—（2—アミノ—4—ピリジル）オキシ—1 H—1—インド  
 ールカルボキサミド（42mg, 0.14mmol）と 2. 0 M ジメチルアミン—テトラヒド  
 ロフラン溶液から、実施例 2 8 と同様の手法により、標記化合物（15. 1mg,  
 0. 041mmol, 29%）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2. 85 (6H, s), 3. 03 (6H, s), 6. 54 (1H, d,  
 J=5. 6Hz), 6. 65 (1H, d, J=3. 6Hz), 7. 02 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 30–7. 50 (2H, m),  
 10    7. 60–7. 69 (2H, m), 8. 06 (1H, d, J=5. 6Hz), 8. 81 (1H, s).

## [ 0 3 6 0 ]

実施例 1 3 4    N 1—ベンジル—5—（2—（（メチルアミノ）カルボニル）ア  
ミノ—4—ピリジル）オキシ—1 H—1—インドールカルボキサミド

15    N 1—ベンジル—5—（2—アミノ—4—ピリジル）オキシ—1 H—1—インド  
 ールカルボキサミド（45mg, 0. 13mmol）と 40% メチルアミン—メタノール溶液か  
 ら、実施例 2 8 と同様の手法により、標記化合物（12. 5mg, 0. 030mmol, 24%）を  
 白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2. 66 (3H, d, J=4. 4Hz), 4. 51 (2H, d,  
 J=5. 6Hz), 6. 52 (1H, dd, J=2. 4, 5. 6Hz), 6. 72 (1H, d, J=3. 6Hz), 6. 84 (1H, d,  
 20    J=2. 4Hz), 7. 06 (1H, dd, J=2. 4, 8. 8Hz), 7. 20–7. 44 (6H, m), 7. 96 (1H, m),  
 8. 00–8. 05 (2H, m), 8. 31 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 83 (1H, t, J=5. 6Hz), 9. 09 (1H,  
 s).

## [ 0 3 6 1 ]

出発原料は以下の方法で合成した。

25    製造例 1 3 4—1    N 1—ベンジル—5—（2—アミノ—4—ピリジル）オキシ  
—1 H—1—インドールカルボキサミド

4- (1H-5-インドリルオキシ) -2-ピリジナミン (225mg, 1.0mmol) とフェニル N-ベンジルカルバメートから製造例1-3と同様な手法により、標記化合物 (45mg, 0.13mmol, 13%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.38 (2H, brs), 4.68 (2H, d, J=4.0Hz), 5.82 (1H, m), 5.92 (1H, m), 6.30 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=3.6Hz), 7.07 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.26-7.47 (7H, m), 7.91 (1H, d, J=5.6Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz).

[0362]

実施例135 5-(2-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)

オキシ-1H-1-インドール-1-カルボン酸 ピロリジン-1-イルアミド  
5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドール-1-カルボン酸 ピロリジン-1-イルアミド (67mg, 0.21mmol) と40%メチルアミン-メタノール溶液から、実施例28と同様の手法により、標記化合物 (21.1mg, 0.056mmol, 27%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.80-2.00 (4H, m), 2.67 (3H, d, J=4.4Hz), 3.40-3.60 (4H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.66 (1H, d, J=3.6Hz), 6.85 (1H, d, J=2.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4Hz), 7.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.83 (1H, d, J=8.8Hz), 8.00 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 9.10 (1H, s).

[0363]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例135-1 フェニル ピロリジン-1-イルカルボキシレート

ピロリジン (8.3ml, 0.1mol) とクロロギ酸フェニル (13.8ml, 0.11mol)、ピリジン (8.9ml, 0.11mol) から製造例2-1と同様の手法により、標記化合物 (2.68g, 0.014mol, 14%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90-1.99 (4H, m), 3.46-3.59 (4H, m),

7.20-7.37 (5H, m).

[0364]

製造例 135-2 5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-イン  
ドール-1-カルボン酸 ピロリジン-1-イルアミド

5 4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (170mg, 0.76mmol) と  
フェニル ピロリジン-1-イルカルボキシレートから製造例 1-3 と同様な手  
法により、標記化合物 (146mg, 0.45mmol, 60%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.96-2.02 (4H, m), 3.60-3.67 (4H, m), 4.35  
(2H, brs), 5.91 (1H, d, J=2.4Hz), 6.31 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.57 (1H, d,  
10 J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.29 (1H, d, J=2.4Hz), 7.43 (1H, d,  
J=3.6Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=5.6Hz).

[0365]

実施例 136 5-(2-((ピロリジン-1-イルアミノ) カルボニル) アミノ  
-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドール-1-カルボン酸 ピロリジン  
15 -1-イルアミド

5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドール-1-カルボ  
ン酸 ピロリジン-1-イルアミド (52mg, 0.16mmol) とピロリジンから、実施  
例 28 と同様の手法により、標記化合物 (6.2mg, 0.015mmol, 9.2%) を白色粉末  
として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (8H, m), 3.20-3.40 (4H, m),  
3.50-3.70 (4H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.66 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03  
(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.38 (1H, d, J=2.4Hz), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz), 7.80  
(1H, d, J=3.6Hz), 7.84 (1H, d, J=8.8Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 8.61 (1H,  
s).

25 [0366]

実施例 137 N1-(2-プロピニル)-5-(2-((エチルアミノ) カル

ボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド  
 N1-(2-プロピニル)-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-  
 1-インドールカルボキサミド (54mg, 0.18mmol) と 2.0M エチルアミン-テ  
 トラヒドロフラン溶液から、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (16.5mg,  
 5 0.044mmol, 25%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.04 (3H, t, J=7.2Hz), 3.12 (2H, m), 3.23  
 (1H, m), 4.10 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.53 (1H, d, J=3.6Hz),  
 6.88 (1H, d, J=2.4Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4Hz),  
 7.92 (1H, d, J=3.6Hz), 8.00 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.31 (1H, d,  
 10 J=8.8Hz), 8.73 (1H, m), 9.02 (1H, s).

[0367]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 137-1 フェニル N-(2-プロピニル) カルバメート

2-プロピニルアミン (3.43ml, 0.05mol) とクロロギ酸フェニル (6.9ml,  
 15 0.055mol)、ピリジン (4.45ml, 0.055mol) から製造例 2-1 と同様の手法により、  
 標記化合物 (7.64g, 0.044mol, 87%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.30 (1H, t, J=2.8Hz), 4.05-4.15 (2H, m),  
 5.22 (1H, brs), 7.10-7.40 (5H, m).

[0368]

製造例 137-2 N1-(2-プロピニル)-5-(2-アミノ-4-ピリジ  
 ル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (450mg, 2.0mmol) と  
 フェニル N-(2-プロピニル) カルバメートから製造例 1-3 と同様な手法  
 により、標記化合物 (169mg, 0.55mmol, 28%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.35 (1H, m), 4.20-4.40 (4H, m), 5.72 (1H,  
 25 brs), 5.92 (1H, d, J=2.4Hz), 6.30 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.63 (1H, d,

J=3.6Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.30 (1H, d, J=2.4Hz), 7.46 (1H, d, J=3.6Hz), 7.92 (1H, d, J=5.6Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8Hz).

[0369]

実施例138 N1—(2-プロピニル)—5—(2—((ジエチルアミノ)カルボニル)アミノ—4-ピリジル)オキシ—1H—1-インドールカルボキサミド

N1—(2-プロピニル)—5—(2-アミノ—4-ピリジル)オキシ—1H—1-インドールカルボキサミド (54mg, 0.18mmol) と N, N-ジエチルアミンから、実施例28と同様の手法により、標記化合物 (27.9mg, 0.069mmol, 39%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.03 (6H, t, J=7.2Hz), 3.23 (1H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 4.01 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.72 (1H, d, J=3.6Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4Hz), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.92 (1H, d, J=3.6Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 8.31 (1H, d, J=8.8Hz), 8.63 (1H, s), 8.73 (1H, m).

[0370]

実施例139 N1—(2-プロピニル)—5—(2—((ピロリジン—1-イル)カルボニル)アミノ—4-ピリジル)オキシ—1H—1-インドールカルボキサミド

N1—(2-プロピニル)—5—(2-アミノ—4-ピリジル)オキシ—1H—1-インドールカルボキサミド (54mg, 0.18mmol) とピロリジンから、実施例28と同様の手法により、標記化合物 (25.1mg, 0.062mmol, 35%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70-1.90 (4H, m), 3.22 (1H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 4.10 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.71 (1H, d, J=3.6Hz), 7.07 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4Hz), 7.44 (1H, d, J=2.4Hz),



7.92 (1H, d, J=5.6Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 8.30 (1H, d, J=8.8Hz), 8.62 (1H, s), 8.72 (1H, m).

[ 0 3 7 1 ]

実施例 1 4 0 N 1—メチルー 5—(6—((モルホリン—4—イル)カルボニル)

5 アミノピリミジンを—4—イル) アミノ—1 H—1—インドールカルボキサミド

N 1—メチルー 5—(6—アミノピリミジンを—4—イル) アミノ—1 H—1—インドールカルボキサミド (73mg, 0.26mmol) とモルホリンから、実施例 2 8 と同様の手法により、標記化合物 (12.5mg, 0.032mmol, 12%) を淡黄色粉末として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.83 (3H, d, J=3.6Hz), 3.43-3.45 (4H, m), 3.55-3.58 (4H, m), 6.63 (1H, d, J=3.6Hz), 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, d, J=3.6Hz), 7.90 (1H, s), 8.05 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 8.29 (1H, s), 9.21 (1H, s), 9.34 (1H, s).

[ 0 3 7 2 ]

15 出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 1 4 0—1 6—クロロ—4—(1 H—5—インドリルアミノ) ピリミジ  
ン

4, 6—ジクロロピリミジン (5.89g, 40mmol)、5—アミノインドール (6.27g, 47mmol)、N, N—ジイソプロピルエチルアミン (20.6ml, 0.12mol) をN—メチルピロリドン ( 80ml) に溶解させ、50℃にて 2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、水層を酢酸エチルで再抽出した後、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に少量の酢酸エチルを加えて結晶化させ、結晶をろ取後、ジエチルエーテルで洗浄し、通風乾燥することにより標記化合物 (3.70g, 15mmol, 38%) を白色結晶として得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.42 (1H, m), 6.62 (1H, brs), 7.11 (1H,

d, J=8.0Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 7.72 (1H, brs), 8.38 (1H, s), 9.68 (1H, s), 11.11 (1H, s).

[0373]

製造例 140-2 6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジ

5 ン

6-クロロ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (2.455g, 10mmol) に 7Nアンモニア-メタノール溶液 (60ml) を加え、封管下に 130°Cにて 90 時間加熱した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: テトラヒドロフラン=1:1) により精製し、ジエチルエーテルを加えて結晶化させ、結晶をろ取後、ジエチルエーテルで洗浄し、通風乾燥することにより標記化合物 (1.563g, 6.9mmol, 69%) を淡褐色結晶として得た。

10

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.50 (2H, brs), 5.66 (1H, m), 6.55 (1H, m), 6.68 (1H, brs), 7.07 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4Hz), 8.19 (1H, s), 8.29 (1H, brs).

15 [0374]

製造例 140-3 N1-メチル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

20

6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (450.5mg, 2.0mmol) とフェニル N-メチルカルバメートから製造例 2-3 と同様な手法により標記化合物 (295mg, 1.05mmol, 52%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.09 (3H, d, J=4.0Hz), 4.56 (2H, brs), 5.52 (1H, m), 5.73 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=3.6Hz), 6.66 (1H, brs), 7.19 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.43 (1H, d, J=3.6Hz), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 8.13 (1H, d, J=2.4Hz), 8.21 (1H, s).

25 [0375]

実施例 141 N1-メチル-5-(6-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペ

リジン-1-イル) カルボニル) アミノピリミジン-4-イル) アミノ-1H-1-インドルカルボキサミド

5 N1-メチル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル) アミノ-1H-1-インドルカルボキサミド (73mg, 0.26mmol) と 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (20.6mg, 0.045mmol, 17%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-1.36 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 2.85-2.95 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 6.63 (1H, d, J=3.6Hz), 7.24 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.77 (1H, d, J=3.6Hz), 7.90 (1H, s), 8.05 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 8.28 (1H, s), 9.14 (1H, s), 9.31 (1H, s).

[0376]

実施例 142 N1-エチル-5-(6-((エチルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル) アミノ-1H-1-インドルカルボキサミド

15 水素化ナトリウム (69mg, 1.73mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3ml) に懸濁させ、窒素気流下、室温にて 6-アミノ-4-(1H-5-インドルアミノ)ピリミジン (311mg, 1.38mmol) を加えて 30 分間攪拌した後、フェニル N-エチルカルバメート (286mg, 1.73mmol) を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) 溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で  
20 分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: テトラヒドロフラン=1:1) により精製し、溶出画分を濃縮後、酢酸エチルから結晶化させてろ取し、通風乾燥することにより標記化合物 (14.3mg, 0.039mmol, 2.8%) を白色結晶として得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.07 (3H, t, J=7.2Hz), 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 3.11-3.40 (4H, m), 6.64 (1H, d, J=3.6Hz), 6.87 (1H, s), 7.29 (1H,

dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, m), 7.80 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.09–8.17 (2H, m), 8.27 (1H, s), 9.06 (1H, s), 9.35 (1H, s).

さらに、上記クロマトグラフィーで得られた溶出画分を濃縮し、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール＝95：5）により精製し、溶出画分を濃縮後、酢酸エチルから結晶化させてろ取し、通風乾燥することにより、N1-エチル-5-（6-アミノピリミジン-4-イル）アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (210mg, 0.71mmol, 51%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.20–3.40 (2H, m), 5.72 (1H, m), 6.24 (2H, brs), 6.61 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, s), 8.07–8.14 (2H, m), 8.74 (1H, s).

[0377]

実施例143 N1-エチル-5-（6-（（ジエチルアミノ）カルボニル）アミノピリミジン-4-イル）アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-エチル-5-（6-アミノピリミジン-4-イル）アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (70mg, 0.24mmol) とジエチルアミンから、実施例28と同様の手法により、標記化合物 (24.5mg, 0.062mmol, 26%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.07 (6H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.18 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.20–3.50 (6H, m), 6.63 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.31–7.33 (2H, m), 7.80 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, s), 8.09–8.15 (2H, m), 8.28 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.33 (1H, s).

[0378]

実施例144 N1-エチル-5-（6-（（4-（ピロリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）カルボニル）アミノピリミジン-4-イル）アミノ-1H-

1-インドールカルボキサミド

N1-エチル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (70mg, 0.24mmol) と 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (43.3mg, 0.091mmol, 39%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.36 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 6.63 (1H, d, J=3.6Hz), 7.24 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.0Hz), 7.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.90 (1H, s), 8.10-8.15 (2H, m), 8.28 (1H, s), 9.14 (1H, s), 9.31 (1H, s).

[0379]

実施例 145 N1-エチル-5-(6-((2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-エチル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (70mg, 0.24mmol) と 2-(N,N-ジエチルアミノ)エチルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (43.0mg, 0.098mmol, 42%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.96 (6H, t, J=7.2Hz), 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 2.30-2.60 (6H, m), 3.10-3.40 (4H, m), 6.64 (1H, d, J=3.6Hz), 6.87 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=8.8Hz), 7.71 (1H, m), 7.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.88 (1H, s), 8.09-8.20 (2H, m), 8.25 (1H, s), 9.21 (1H, s), 9.34 (1H, s).

[0380]

実施例 146 N1-フェニル-5-(6-((ジエチルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-フェニル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-

インドールカルボキサミド (80mg, 0.23mmol) とジエチルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (27.5mg, 0.062mmol, 27%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (6H, t, J=7.2Hz), 3.20-3.40 (4H, m),  
 5 6.74 (1H, d, J=3.6Hz), 7.13 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.33-7.42 (4H, m),  
 7.64-7.67 (2H, m), 7.98-8.03 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=8.8Hz), 8.31 (1H, s),  
 8.69 (1H, s), 9.39 (1H, s), 10.00 (1H, s).

[0381]

出発原料は以下の方法で合成した。

10 製造例 146-1 N1-フェニル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)  
アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (300mg, 1.33mmol) とフェニル イソシアネートから製造例 2-3 と同様の手法により標記化合物 (160mg, 0.46mmol, 35%) を淡褐色粉末として得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.61 (2H, brs), 5.76 (1H, m), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 6.77 (1H, s), 7.22-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, s).

[0382]

20 実施例 147 N1-フェニル-5-(6-((3-(N, N-ジエチルアミノ)  
プロピルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1  
-インドールカルボキサミド

N1-フェニル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (80mg, 0.23mmol) と 3-(N, N-ジエチルアミノ)プロピルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (56.2mg, 0.11mmol, 48%) を白色粉末として得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.80-1.00 (6H, m), 1.40-1.65 (2H, m),

2.20-2.60 (6H, m), 3.00-3.40 (2H, m), 6.70-6.88 (2H, m), 7.10-7.17 (1H, m),  
7.30-7.49 (3H, m), 7.60-7.80 (3H, m), 7.90-8.40 (4H, m), 9.10-9.40 (2H, m),  
10.00-10.14 (1H, m).

[0383]

5 実施例148 N1-シクロプロピル-5-(6-((4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (300mg, 1.33mmol)  
とフェニル N-シクロプロピルカルバメートから製造例2-3と同様な手法に  
10 より、N1-シクロプロピル-5-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド粗精製物(132mg)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.60-0.63 (2H, m), 0.70-0.74 (2H, m), 2.76  
(1H, m), 5.73 (1H, s), 6.24 (2H, brs), 6.59 (1H, d, J=3.6Hz), 7.02 (1H, dd,  
J=2.4, 8.8Hz), 7.74-7.76 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15  
15 (1H, d, J=2.4Hz), 8.75 (1H, s).

[0384]

上記粗精製物から実施例28と同様の手法により、標記化合物 (20.6mg,  
0.041mmol, 2工程 3.1%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.59-0.63 (2H, m), 0.70-0.76 (2H, m),  
20 1.20-1.60 (8H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.30-2.80 (8H, m), 4.05-4.20 (2H, m),  
6.61 (1H, d, J=3.6Hz), 7.24 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.76 (1H,  
d, J=3.6Hz), 7.90 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, d, J=2.4Hz), 8.28  
(1H, s), 9.15 (1H, s), 9.32 (1H, s).

[0385]

25 実施例149 N1-ジメチル-5-(6-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H

ー 1 ー インドールカルボキサミド

N 1ージメチルー 5ー (6ーアミノピリミジンー 4ーイル) アミノー 1 Hー 1ー  
 インドールカルボキサミド (56mg, 0.19mmol) と 4ー (ピロリジンー 1ーイル)  
 ピペリジンから、実施例 2 8 と同様の手法により、標記化合物 (19.2mg, 0.040mmol,  
 5 21%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-1.36 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m),  
 1.70-1.85 (2H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.00 (6H, s),  
 3.95-4.05 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=3.2Hz), 7.22 (1H, d, J=1.2Hz), 7.30 (1H,  
 dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.50-7.55 (2H, m), 7.88 (1H, brs), 8.26 (1H, d, J=1.2Hz),  
 10 9.13 (1H, s), 9.29 (1H, s).

[ 0 3 8 6 ]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 1 4 9ー 1 N 1ージメチルー 5ー (6ーアミノピリミジンー 4ーイル)  
 アミノー 1 Hー 1ーインドールカルボキサミド

6ーアミノー 4ー (1 Hー 5ーインドリルアミノ) ピリミジン (225.3mg, 1.0mmol)  
 とフェニル N, Nージメチルカルバメートから製造例 2ー 3 と同様な手法によ  
 り標記化合物 (101mg, 0.34mmol, 34%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.02 (6H, s), 5.71 (1H, s), 6.23 (2H, brs),  
 6.60 (1H, d, J=3.6Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.50-7.55 (2H, m), 7.74  
 20 (1H, d, J=2.0Hz), 8.00 (1H, s), 8.73 (1H, s).

[ 0 3 8 7 ]

実施例 1 5 0 N 1ージメチルー 5ー (6ー ((3ージエチルアミノプロピル) カ  
 ルボニル) アミノピリミジンー 4ーイル) アミノー 1 Hー 1ーインドールカルボ  
 キキサミド

N 1ージメチルー 5ー (6ーアミノピリミジンー 4ーイル) アミノー 1 Hー 1ー  
 インドールカルボキサミド (55mg, 0.19mmol) と 3ージエチルアミノプロピルア



ミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (55.3mg, 0.12mmol, 66%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=7.2Hz), 1.50-1.55 (2H, m), 2.30-2.45 (6H, m), 3.00 (6H, s), 3.10-3.15 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=0.8, 3.6Hz), 6.82 (1H, brs), 7.28 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.50-7.55 (2H, m), 7.71 (1H, m), 7.84 (1H, brs), 8.23 (1H, d, J=0.8Hz), 9.08 (1H, s), 9.32 (1H, s).

[0388]

実施例 151 5-(6-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリミジル)アミノ-1H-1-インドール-1-カルボン酸 ピロリジン-1-イルアミド

5-(6-アミノ-4-ピリミジル)アミノ-1H-1-インドール-1-カルボン酸 ピロリジン-1-イルアミド (61mg, 0.19mmol) と 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (13.1mg, 0.026mmol, 14%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-1.36 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.90 (6H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 6.59 (1H, d, J=3.2Hz), 7.22 (1H, brs), 7.28 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.87 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=1.2Hz), 9.12 (1H, s), 9.28 (1H, s).

[0389]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 151-1 5-(6-アミノ-4-ピリミジル)アミノ-1H-1-インドール-1-カルボン酸 ピロリジン-1-イルアミド

6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (225.3mg, 1.0mmol) とフェニル ピロリジン-1-イルカルボキシレートから製造例 2-3 と同様な手法により標記化合物 (122mg, 0.38mmol, 38%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.80–1.95 (4H, m), 3.50–3.60 (4H, m), 5.71 (1H, s), 6.23 (2H, brs), 6.59 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 7.64–7.69 (2H, m), 7.74 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, s), 8.73 (1H, s).

[0390]

5 実施例 152 5-(6-((モルホリン-4-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリミジル)アミノ-1H-1-インドール-1-カルボン酸 ピロリジン-1-イルアミド

5-(6-アミノ-4-ピリミジル)アミノ-1H-1-インドール-1-カルボン酸 ピロリジン-1-イルアミド (61mg, 0.19mmol) とモルホリンから、  
10 実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (30.3mg, 0.070mmol, 37%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.80–1.90 (4H, m), 3.40–3.50 (4H, m), 3.50–3.60 (8H, m), 6.59 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 7.63–7.69 (2H, m), 7.88 (1H, brs), 8.27 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ),  
15 9.19 (1H, s), 9.31 (1H, s).

[0391]

実施例 153 N1-(2-プロピル)-5-(6-((2-プロピルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

20 水素化ナトリウム (48mg, 1.2mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) に懸濁させ、窒素気流下、室温にて 6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (225.3mg, 1.0mmol) を加えて 30 分間攪拌した後、フェニル N-(2-プロピル)カルバメート (215mg, 1.2mmol) を加えて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルーテトラヒドロフラン (1 : 1) 溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ;  
25

酢酸エチル) により精製し、溶出面分を濃縮後、酢酸エチルから結晶化させてろ取し、通風乾燥することにより標記化合物 (31.3mg, 0.079mmol, 7.9%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.09 (6H, d, J=6.8Hz), 1.20 (6H, d, J=6.8Hz), 3.75 (1H, m), 4.00 (1H, m), 6.60 (1H, d, J=3.6Hz), 6.89 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.45 (1H, m), 7.80-7.90 (3H, m), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 8.24 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.31 (1H, s).

さらに上記クロマトグラフィーを酢酸エチル: メタノール= 95 : 5 により溶出させ、溶出面分を濃縮後、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5) から結晶化させてろ取し、通風乾燥することにより、N1-(2-プロピル)-5-(6-アミノピリミジン-4-イル) アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (77.8mg, 0.25mmol, 25%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.29 (6H, d, J=6.8Hz), 3.98 (1H, m), 5.70 (1H, s), 6.21 (2H, brs), 6.57 (1H, d, J=2.8Hz), 7.18 (1H, d, J=8.8Hz), 7.72 (1H, s), 7.79-7.82 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.72 (1H, s).

[0392]

実施例154 N1-(2-プロピル)-5-(6-((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノピリミジン-4-イル) アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-(2-プロピル)-5-(6-アミノピリミジン-4-イル) アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (38mg, 0.12mmol) と 4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジンから、実施例28と同様の手法により、標記化合物 (36.3mg, 0.074mmol, 60%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20 (6H, d, J=6.8Hz), 1.20-1.36 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.85-2.95 (2H, m),

3.90-4.10 (3H, m), 6.60 (1H, d, J=3.6Hz), 7.22 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=8.0Hz), 7.80-8.00 (3H, m), 8.10 (1H, d, J=8.0Hz), 8.26 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.29 (1H, s).

[0393]

5 実施例155 N1—(2-プロピル)—5—(6—((3-ジエチルアミノプロピル)カルボニル)アミノピリミジン—4-イル)アミノ—1H—1-インドールカルボキサミド

10 N1—(2-プロピル)—5—(6-アミノピリミジン—4-イル)アミノ—1H—1-インドールカルボキサミド (38mg, 0.12mmol) と 3-ジエチルアミノプロピルアミンから、実施例28と同様の手法により、標記化合物 (27.3mg, 0.059mmol, 48%) を白色結晶として得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.91 (6H, t, J=6.8Hz), 1.20 (6H, d, J=6.8Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 4.00 (1H, m), 6.60 (1H, d, J=3.6Hz), 6.82 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=8.8Hz), 7.70 (1H, m), 7.80-7.85 (3H, m), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 8.24 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.32 (1H, s).

[0394]

20 実施例156 N1—メチル—4—(6—((4—(ピロリジン—1-イル)ピペリジン—1-イル)カルボニル)アミノピリミジン—4-イル)アミノ—1H—1-インドールカルボキサミド

N1—メチル—4—(6-アミノピリミジン—4-イル)アミノ—1H—1-インドールカルボキサミド (41mg, 0.15mmol) と 4—(ピロリジン—1-イル)ピペリジンから、実施例28と同様の手法により、標記化合物 (21.0mg, 0.045mmol, 31%) を白色粉末として得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.81 (3H, d, J=4.4Hz), 2.85-2.95 (2H,

m), 3.90-4.10 (2H, m), 6.85 (1H, m), 7.18 (1H, t, J=8.0Hz), 7.35 (1H, d, J=4.0Hz), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.64 (1H, d, J=8.0Hz), 7.70 (1H, d, J=4.0Hz), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz), 8.08 (1H, m), 8.26 (1H, s), 9.19 (1H, s).

[0395]

5 出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 156-1 6-クロロ-4-(1H-4-インドリルアミノ)ピリミジン

4, 6-ジクロロピリミジン (1.01g, 6.6mmol)、4-アミノインドール (900mg, 6.6mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.14ml, 18mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解させ、80℃にて6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、水層を酢酸エチルで再抽出した後、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に少量のメタノールを加えて結晶化させ、結晶をろ取後、メタノール、酢酸エチルで洗浄し、通風乾燥することにより標記化合物 (599mg, 2.5mmol, 37%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.49 (1H, brs), 6.75 (1H, brs), 7.10 (1H, m), 7.25 (1H, d, J=8.0Hz), 7.33-7.40 (2H, m), 8.42 (1H, s), 9.71 (1H, brs), 11.24 (1H, brs).

[0396]

20 製造例 156-2 6-アミノ-4-(1H-4-インドリルアミノ)ピリミジン

6-クロロ-4-(1H-4-インドリルアミノ)ピリミジン (599mg, 2.5mmol) に 7N アンモニア-メタノール溶液 (50ml)、テトラヒドロフラン (20ml) を加え、封管下に 130℃にて 137 時間加熱した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: テトラヒドロフラン = 1 : 1) により精製し、ジエチルエーテルを加えて結晶化させ、結晶をろ取後、ジエチル

エーテルで洗浄し、通風乾燥することにより標記化合物 (454mg, 2.0mmol, 82%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.74 (1H, s), 6.20 (2H, brs), 6.50 (1H, m), 7.00 (1H, t, J=8.0Hz), 7.09 (1H, d, J=8.0Hz), 7.15-7.30 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.55 (1H, s), 11.06 (1H, brs).

[0397]

製造例 156-3 N1-メチル-4-(6-アミノピリミジン-4-イル) アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (225.3mg, 1.0mmol) とフェニル N-メチルカルバメートから製造例 2-3 と同様な手法により標記化合物 (124.7mg, 0.44mmol, 44%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ((DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.81 (3H, d, J=4.0Hz), 5.75 (1H, s), 6.27 (2H, brs), 6.76 (1H, d, J=4.0Hz), 7.17 (1H, t, J=8.0Hz), 7.43 (1H, d, J=8.0Hz), 7.70 (1H, d, J=4.0Hz), 7.92 (1H, d, J=8.0Hz), 8.00 (1H, s), 8.06 (1H, m), 8.70 (1H, s).

[0398]

実施例 157 N1-メチル-4-(6-((4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノピリミジン-4-イル) アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-メチル-4-(6-アミノピリミジン-4-イル) アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (41mg, 0.15mmol) と 4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジンから、実施例 28 と同様の手法により標記化合物 (7.7mg, 0.016mmol, 11%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-1.60 (8H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.30-2.80 (7H, m), 2.81 (3H, d, J=4.4Hz), 4.05-4.20 (2H, m), 6.85 (1H, m), 7.18 (1H, t, J=8.0Hz), 7.35 (1H, d, J=4.0Hz), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.65-7.70

(2H, m), 7.92 (1H, d, J=8.0Hz), 8.06 (1H, m), 8.26 (1H, s), 9.18 (1H, s).

[0399]

実施例158 N1—メチル—4—(6—((3—ジエチルアミノプロピルアミノ)  
カルボニル) アミノピリミジン—4—イル) アミノ—1H—1—インドールカル  
 5 ボキサミド

N1—メチル—4—(6—アミノピリミジン—4—イル) アミノ—1H—1—イ  
 ンドールカルボキサミド (41mg, 0.15mmol) と 3—ジエチルアミノプロピルアミ  
 ンから、実施例28と同様の手法により、標記化合物 (23.3mg, 0.053mmol, 37%)  
 を白色結晶として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=6.8Hz), 1.40-1.60 (2H, m),  
 2.20-2.50 (6H, m), 2.82 (3H, d, J=4.4Hz), 3.10-3.20 (2H, m), 6.80 (1H, m),  
 6.93 (1H, d, J=6.8Hz), 7.19 (1H, t, J=8.0Hz), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.60-7.70  
 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=8.0Hz), 8.08 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.11 (1H, s),  
 9.26 (1H, s).

15 [0400]

実施例159 N1—(4—フルオロフェニル)—4—(6—((3—ジエチルア  
ミノプロピルアミノ) カルボニル) アミノピリミジン—4—イル) アミノ—1H  
—1—インドールカルボキサミド

N1—(4—フルオロフェニル)—4—(6—アミノピリミジン—4—イル) ア  
 20 ミノ—1H—1—インドールカルボキサミド (50mg, 0.14mmol) と 3—ジエチル  
 アミノプロピルアミンから、実施例28と同様の手法により、標記化合物 (28.6mg,  
 0.055mmol, 40%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=6.8Hz), 1.40-1.60 (2H, m),  
 2.30-2.50 (6H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=3.6Hz), 6.97 (1H, m),  
 25 7.18-7.26 (3H, m), 7.60-7.70 (4H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.25 (1H, s), 9.13  
 (1H, s), 9.32 (1H, s), 10.09 (1H, brs).

## [0401]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 159-1 N1-(4-フルオロフェニル)-4-(6-アミノピリミジン-4-イル) アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

- 5 6-アミノ-4-(1H-4-インドリルアミノ)ピリミジン(225.3mg, 1.0mmol) とフェニル N-(4-フルオロフェニル)カルバメートから製造例 2-3 と同様な手法により標記化合物 (109mg, 0.30mmol, 30%) を淡黄色粉末として得た。
- <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.78 (1H, s), 6.29 (2H, brs), 6.86 (1H, d, J=3.6Hz), 7.15-7.30 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=8.0Hz), 7.60-7.70 (2H, m),  
10 7.89 (1H, d, J=8.0Hz), 7.92 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.07 (1H, s).

## [0402]

実施例 160 N1-(4-フルオロフェニル)-4-(6-((2-ジエチルアミノエチルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル) アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

- 15 N1-(4-フルオロフェニル)-4-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (50mg, 0.14mmol) と 2-ジエチルアミノエチルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (36.1mg, 0.072mmol, 52%) を白色結晶として得た。
- 20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=6.8Hz), 2.30-2.50 (6H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=3.6Hz), 6.99 (1H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.60-7.75 (4H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.25 (1H, s), 9.24 (1H, s), 9.31 (1H, s), 10.09 (1H, brs).

## [0403]

- 25 実施例 161 N1-メチル-6-(6-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-



1-インドールカルボキサミド

N 1-メチル-6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (51mg, 0.18mmol) と 4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (35.6mg, 0.077mmol, 43%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.81 (3H, d, J=4.0Hz), 2.85-2.95 (2H, m), 3.90-4.10 (2H, m), 6.57 (1H, d, J=3.6Hz), 7.23 (1H, s), 7.39-7.50 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=3.6Hz), 8.02 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.40 (1H, s).

[0404]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 161-1 6-クロロ-4-(1H-6-インドリルアミノ)ピリミジン

4, 6-ジクロロピリミジン (1.69g, 11mmol)、6-アミノインドール、N, N-ジイソプロピルエチルアミンから、6-クロロ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジンと同様な手法により、標記化合物 (1.229g, 5.0mmol, 46%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.39 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.30 (1H, t, J=2.8Hz), 7.50 (1H, d, J=8.8Hz), 7.83 (1H, m), 8.43 (1H, s), 9.78 (1H, s), 11.07 (1H, brs).

[0405]

製造例 161-2 6-アミノ-4-(1H-6-インドリルアミノ)ピリミジン

6-クロロ-4-(1H-6-インドリルアミノ)ピリミジン (1.229g, 5.0mmol) に 7Nアンモニア-メタノール溶液 (75ml) を加え、封管下に 130℃にて 6 日間

加熱した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：テトラヒドロフラン＝１：１）により精製し、ジエチルエーテルを加えて結晶化させ、結晶をろ取後、ジエチルエーテルで洗浄し、通風乾燥することにより標記化合物（883mg, 3.9mmol, 78%）を淡黄色結晶として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.71 (1H, s), 6.19 (2H, brs), 6.32 (1H, s), 6.92 (1H, dd,  $J=1.2, 8.0\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, m), 7.40 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.65 (1H, s), 10.91 (1H, s).

[0406]

製造例 161-3 N1-メチルー6-(6-アミノピリミジン-4-イル)ア

10 ミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1H-6-インドリルアミノ)ピリミジン (175mg, 0.78mmol) とフェニル N-メチルカルバメートから製造例 2-3 と同様な手法により標記化合物 (105mg, 0.37mmol, 48%) を淡褐色結晶として得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.80 (3H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, s), 6.24 (2H, brs), 6.56 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.90-8.10 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.84 (1H, s).

[0407]

実施例 162 N1-メチルー6-(6-((3-ジエチルアミノプロピルアミノ)

20 カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-メチルー6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (51mg, 0.18mmol) と 3-ジエチルアミノプロピルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (37.3mg, 0.085mmol, 47%) を白色結晶として得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.92 (6H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.40-1.60 (2H, m), 2.20-2.40 (6H, m), 2.81 (3H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 3.05-3.20 (2H, m), 6.58 (1H, d,

J=4.0Hz), 6.83 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.0Hz), 7.46 (1H, d, J=8.0Hz), 7.60-7.80 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.43 (1H, s).

[0408]

5 実施例 163 N1—(2-プロピル)—6—(6—((4—(ピロリジン—1—イル) ピペリジン—1—イル) カルボニル) アミノピリミジン—4—イル) アミノ—1H—1—インドールカルボキサミド

N1—(2-プロピル)—6—(6-アミノピリミジン—4—イル) アミノ—1H—1—インドールカルボキサミド (47mg, 0.15mmol) と 4—(ピロリジン—1—イル) ピペリジンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (40.4mg, 0.082mmol, 54%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20 (6H, d, J=6.8Hz), 1.20-1.36 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.90-4.10 (3H, m), 6.56 (1H, d, J=3.6Hz), 7.24 (1H, s), 7.30-7.50 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=3.6Hz), 7.81 (1H, d, J=8.8Hz), 8.26 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.39 (1H, s).

[0409]

出発原料は以下の方法で合成した。

20 製造例 163-1 N1—(2-プロピル)—6—(6-アミノピリミジン—4—イル) アミノ—1H—1—インドールカルボキサミド

6-アミノ—4—(1H—6-インドリルアミノ) ピリミジン (175mg, 0.78mmol) とフェニル N—(2-プロピル) カルバメートから製造例 2-3 と同様な手法により標記化合物 (95.3mg, 0.31mmol, 40%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20 (6H, d, J=6.4Hz), 4.00 (1H, m), 5.73 (1H, s), 6.24 (2H, brs), 6.55 (1H, d, J=3.6Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.44 (1H, d, J=8.0Hz), 7.73 (1H, d, J=3.6Hz), 7.80 (1H, d, J=8.0Hz), 7.98

(1H, s), 8.33 (1H, s), 8.84 (1H, s).

[0 4 1 0]

実施例 1 6 4 N 1—(2—プロピル)—6—(6—((3—ジエチルアミノプロ  
ピルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン—4—イル)アミノ—1 H—1—イ  
 5 ンドールカルボキサミド

N 1—(2—プロピル)—6—(6—アミノピリミジン—4—イル)アミノ—1  
 H—1—インドールカルボキサミド (47mg, 0.15mmol) と 3—ジエチルアミノプロ  
 ピルアミンから、実施例 2 8 と同様の手法により、標記化合物 (40.1mg,  
 0.086mmol, 57%) を白色結晶として得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=6.8Hz), 1.20 (6H, d,  
 J=6.4Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 4.00 (1H,  
 m), 6.57 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J=8.0Hz), 7.46 (1H,  
 d, J=8.0Hz), 7.12 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=3.6Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0Hz), 8.23  
 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.43 (1H, s).

15 [0 4 1 1]

実施例 1 6 5 N 1—(4—フルオロフェニル)—6—(6—((3—ジエチルア  
ミノプロピルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン—4—イル)アミノ—1 H  
—1—インドールカルボキサミド

N 1—(4—フルオロフェニル)—6—(6—アミノピリミジン—4—イル)ア  
 20 ミノ—1 H—1—インドールカルボキサミド (67mg, 0.19mmol) と 3—ジエチル  
 アミノプロピルアミンから、実施例 2 8 と同様の手法により、標記化合物 (22.9mg,  
 0.044mmol, 24%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=6.8Hz), 1.40-1.60 (2H, m),  
 2.20-2.40 (6H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 6.87 (1H, s),  
 25 7.24 (2H, t, J=8.8Hz), 7.43 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.52 (1H, d, J=8.4Hz),  
 7.60-7.80 (4H, m), 7.89 (1H, d, J=3.6Hz), 8.23 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.11

(1H, s), 9.45 (1H, s).

[0412]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 165-1 N1-(4-フルオロフェニル)-6-(6-アミノピリミジン-4-イル) アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1H-6-インドリルアミノ)ピリミジン (175mg, 0.78mmol) とフェニル N-(4-フルオロフェニル)カルバメートから製造例 2-3 と同様な手法により標記化合物 (137mg, 0.38mmol, 49%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.75 (1H, s), 6.26 (2H, brs), 6.66 (1H, d, J=3.6Hz), 7.22 (2H, t, J=8.8Hz), 7.39 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 7.99 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.01 (1H, s).

[0413]

実施例 166 N1-(4-フルオロフェニル)-6-(6-((2-ジエチルアミノエチルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル) アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-(4-フルオロフェニル)-6-(6-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (67mg, 0.19mmol) と 2-ジエチルアミノエチルアミンから、実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (11.1mg, 0.022mmol, 12%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.80-1.00 (6H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 6.74 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, d, J=8.0Hz), 7.20 (2H, t, J=8.8Hz), 7.50-7.70 (3H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0Hz), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=3.6Hz), 8.37 (1H, s), 9.23 (1H, s), 9.41 (1H, s), 10.12 (1H, s).

[0414]

実施例 1 6 7 N 1—ジメチルー 6—(6—((4—(ピロリジン—1—イル) ピ  
ペリジン—1—イル) カルボニル) アミノピリミジン—4—イル) アミノ—1 H  
—1—インドールカルボキサミド

5 N 1—ジメチルー 6—(6—アミノピリミジン—4—イル) アミノ—1 H—1—  
 インドールカルボキサミド (58mg, 0.20mmol) と 4—(ピロリジン—1—イル)  
 ピペリジンから、実施例 2 8 と同様の手法により、標記化合物 (16.1mg, 0.034mmol,  
 17%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-1.36 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m),  
 1.70-1.85 (2H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.02 (6H, s),  
 10 3.90-4.10 (2H, m), 6.55 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=8.0Hz),  
 7.40-7.50 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.29 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.41 (1H, s).

[0 4 1 5]

出発原料は以下の方法で合成した。

15 製造例 1 6 7—1 N 1—ジメチルー 6—(6—アミノピリミジン—4—イル)  
アミノ—1 H—1—インドールカルボキサミド

6—アミノ—4—(1 H—6—インドリルアミノ) ピリミジン (175mg, 0.78mmol)  
 とフェニル N, N—ジメチルカルバメートから製造例 2—3 と同様な手法によ  
 り標記化合物 (58.3mg, 0.20mmol, 25%) を淡褐色結晶として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.01 (6H, s), 5.72 (1H, s), 6.26 (2H,  
 brs), 6.54 (1H, d, J=3.6Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.84  
 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.86 (1H, s).

[0 4 1 6]

25 実施例 1 6 8 N 1—ジエチルー 5—(2—((ピロリジン—1—イルアミノ) カ  
ルボニル) アミノピリミジン—4—イル) アミノ—1 H—1—インドールカルボ  
キサミド

N 1—ジエチルー 5—(2—アミノピリミジン—4—イル) アミノ—1 H—1—

インドールカルボキサミド (186mg, 0.57mmol) とピロリジンから実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (91.0mg, 0.22mmol, 38%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.15 (6H, t, J=6.8Hz), 1.60-1.90 (4H, m), 3.20-3.50 (8H, m), 6.28 (1H, d, J=6.0Hz), 6.52 (1H, d, J=3.6Hz), 7.40-7.50 (3H, m), 7.96 (1H, d, J=6.0Hz), 8.24 (1H, brs), 8.67 (1H, s), 9.35 (1H, s).

[0417]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 168-1 2-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン

窒素雰囲気下、2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン (1.64g, 10mmol)、5-アミノインドール (1.32g, 10mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (5.23ml, 30mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (30ml) の混合溶液を 60℃ に加熱し、一晩攪拌した。室温まで放冷した後、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解させ、窒素雰囲気下に 10% パラジウム オン カーボン (50% wet 1.0g) を加え、常圧水素雰囲気下で 4 日間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 95:5) により精製し、ジエチルエーテルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、標記化合物 (852mg, 3.8mmol, 38%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.89 (1H, d, J=5.6Hz), 5.99 (2H, brs), 6.34 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.40 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=5.6Hz), 7.79 (1H, s), 8.73 (1H, s), 10.95 (1H, s).

[0418]

製造例 168-2 N1-ジエチル-5-(2-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

2-アミノ-4-(1H-5-インドリルアミノ)ピリミジン (852mg, 3.8mmol) とジエチルカルバミル クロリドから製造例 2-3 と同様な手法により標記化合物 (1.22g, 3.8mmol, 定量的) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (6H, t, J=7.2Hz), 3.49 (4H, q, J=7.2Hz), 4.78 (2H, brs), 6.03 (1H, d, J=5.6Hz), 6.57 (1H, d, J=3.6Hz), 6.66 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.31 (1H, d, J=3.6Hz), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8Hz), 7.88 (1H, d, J=5.6Hz).

[0419]

10 実施例 169 N1-ジエチル-5-(5-ヨード-2-((ピロリジン-1-イルアミノ)カルボニル)アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

15 N1-ジエチル-5-(2-アミノ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (117mg, 0.26mmol) とピロリジンから実施例 28 と同様の手法により、標記化合物 (37.3mg, 0.068mmol, 26%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.15 (6H, t, J=6.8Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 3.30-3.50 (8H, m), 6.54 (1H, s), 7.30-7.60 (3H, m), 8.09 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.82 (1H, s).

[0420]

20 出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 169-1 N1-ジエチル-5-(2-アミノ-5-ヨードピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

25 窒素雰囲気下、N1-ジエチル-5-(2-アミノピリミジン-4-イル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (1.06g, 3.27mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解させ、氷水浴冷却下にN-ヨードスクシンイミド (920mg, 4.08mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で



分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）により精製し、標記化合物（1.00g, 2.23mmol, 68%）を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (6H, t, J=7.2Hz), 3.49 (4H, q, J=7.2Hz), 4.84 (2H, brs), 6.58 (1H, d, J=3.6Hz), 6.95 (1H, s), 7.27-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=8.8Hz), 7.82 (1H, s), 8.16 (1H, s).

[0421]

実施例 170 N1—ジエチルー5—（5—シアノー2—（ピロリジン—1—イルアミノ）カルボニル）アミノピリミジン—4—イル）アミノ—1H—1—インドルカルボキサミド

N1—ジエチルー5—（2—アミノ—5—シアノピリミジン—4—イル）アミノ—1H—1—インドルカルボキサミド（100mg, 0.29mmol）とピロリジンから実施例28と同様の手法により、標記化合物（35.3mg, 0.079mmol, 28%）を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.15 (6H, t, J=6.8Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 3.20-3.50 (8H, m), 6.56 (1H, s), 7.40-7.60 (3H, m), 8.03 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.43 (1H, s), 9.50 (1H, s).

[0422]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 170-1 N1—ジエチルー5—（2—アミノ—5—シアノピリミジン—4—イル）アミノ—1H—1—インドルカルボキサミド

窒素雰囲気下、N1—ジエチルー5—（2—アミノ—5—ヨードピリミジン—4—イル）アミノ—1H—1—インドルカルボキサミド（882mg, 1.96mmol）をN,N—ジメチルホルムアミド（10ml）に溶解させ、シアン化亜鉛（253mg, 2.15mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（226mg, 0.2mmol）を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、

飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）により精製し、標記化合物（493mg, 1.41mmol, 72%）を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (6H, t, J=7.2Hz), 3.49 (4H, q, J=7.2Hz), 5.26 (2H, brs), 6.59 (1H, d, J=3.6Hz), 7.05 (1H, s), 7.27-7.35 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 7.78 (1H, m), 8.27 (1H, s).

[ 0 4 2 3 ]

実施例 171 5-(2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (2-ジエチルアミノエチル)アミド

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン(225 mg, 1.00 mmol, 国際公開第02/32872号パンフレット)、水素化ナトリウム(80 mg, 2.00 mmol, 60% in oil)、フェニル N-(2-ジエチルアミノエチル)カルバメート(314 mg, 1.50 mmol)を用いて製造例5-1と同様の反応を行い、淡黄色油状物として5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (2-ジエチルアミノエチル)アミドの粗生成物(81 mg)を得た。これとクロロギ酸フェニル(0.041 ml, 0.33 mmol)、トリエチルアミン(0.049 ml, 0.35 mmol)を用いて製造例5-2と同様の反応を行い、淡黄色油状物として、フェニル (4-(1-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル (4-(1-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメートの混合物(32 mg)を得た。さらにこれとエチルアミン塩酸塩(30 mg, 0.26 mmol)、トリエチルアミン(0.5 ml)を用いて実施例5と同様の手法により、淡黄色結晶として標記化合物(11 mg, 0.025 mmol, 12 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.97 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.44-2.60 (8H, m), 3.10 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=1.6, 6.0 Hz), 6.68 (1H,

d,  $J=3.6$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.97 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 9.00 (1H, s).

ESI-MS : 439.30 (M+H).

## 5 [0424]

出発原料は以下の方法で合成した。

### 製造例 171-1 フェニル N-(2-ジエチルアミノエチル)カルバメート

2-ジエチルアミノエチルアミン (7.3 ml, 50 mmol)、クロロギ酸フェニル (6.9 ml, 55 mmol)を用いて製造例 2-1 と同様の反応を行い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNH, 酢酸エチル)、再度シリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNH, ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ~ 1 : 1 ~ 酢酸エチル)にて精製することにより、無色油状物として標記化合物 (1.3g, 6.4 mmol, 13 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.04 (6H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.52-2.62 (6H, m), 3.31 (2H, q,  $J=5.6$  Hz), 5.62 (1H, brs), 7.13 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.18 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.35 (2H, t,  $J=7.6$  Hz).

## [0425]

### 実施例 172 5-(2-(3, 3-ジエチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (2-エトキシエチル)アミド

5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (2-エトキシエチル)アミド (1.86 g, 5.46 mmol)、クロロギ酸フェニル (1.51 ml, 12.0 mmol)、トリエチルアミン (1.90 ml, 13.7 mmol)を用いて製造例 5-2 と同様の反応を行い、淡黄色油状物として、フェニル (4-(1-(2-エトキシエチル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル (4-(1-(2-エトキシエチル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジ

ン-2-イル) カルバメートの混合物(3.42 g)を得た。この中間体(174 mg)とジエチルアミン(0.16 ml, 1.5 mmol)を用いて実施例5と同様の手法により、淡桃色結晶として標記化合物(84 mg, 0.19 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.01 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.11 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.26-3.31 (4H, m), 3.42-3.50 (4H, m), 3.53 (2H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.93 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.28 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.31 (1H, m), 8.60 (1H, s).

ESI-MS : 440.47 (M+H).

[0426]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例172-1 フェニル N-(2-エトキシエチル) カルバメート

2-エトキシエチルアミン (5.2 ml, 50 mmol)、クロロギ酸フェニル (6.9 ml, 55 mmol)、ピリジン (4.5 ml, 55 mmol)を用いて製造例2-1と同様の反応を行い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアBW-300、ヘキサン:酢酸エチル=85:15~50:50) にて精製することにより、淡黄色油状物として標記化合物 (8.38g, 40.4 mmol, 80.9 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.23 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.44-3.48 (2H, m), 3.52-3.58 (4H, m), 5.41 (1H, brs), 7.13 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.19 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.35 (2H, t, J=7.6 Hz).

[0427]

製造例172-2 5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ) インドール-1-カルボン酸 (2-エトキシエチル) アミド

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン(2.00 g, 8.88 mmol, 国際公開第02/32872号パンフレット)、水素化ナトリウム(462 mg, 11.5 mmol, 60% in oil)、フェニル N-(2-エトキシエチル) カルバメート(2.23 g,

10.7 mmol)を用いて製造例5-1と同様の手法により、淡褐色油状物として標記化合物(1.86 g, 5.46 mmol, 61.5 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.11 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.42 (2H, m), 3.47 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.53 (2H, t, J=6.0 Hz), 5.74 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.84 (2H, m), 6.12 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.75 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.91 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.28 (1H, m).

[0428]

実施例173 5-(2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)

インドール-1-カルボン酸 (2-エトキシエチル) アミド

実施例172の中間体として得られたフェニル (4-(1-(2-エトキシエチル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル (4-(1-(2-エトキシエチル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメートの混合物(174 mg)、エチルアミン塩酸塩(122 mg, 1.50 mmol)およびトリエチルアミン(0.5 ml)を用いて実施例5と同様の手法により、無色結晶として標記化合物(84 mg, 0.204 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.12 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.10 (2H, m), 3.40-3.49 (4H, m), 3.53 (2H, t, J=5.8 Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.93 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, m), 9.00 (1H, s).

ESI-MS : 412.18 (M+H).

[0429]

実施例174 5-(2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)

インドール-1-カルボン酸 (3-エトキシプロピル) アミド

5- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) インドール-1-カルボン酸 (3-エトキシプロピル) アミド (900 mg, 2.54 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.669 ml, 5.33 mmol)、トリエチルアミン (0.885 ml, 6.35 mmol) を用いて製造例 5-2 と同様の反応を行い、淡褐色油状物として、フェニル (4- (1- (3-エトキシプロピル) カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ) ピリジン-2-イル) -N- (フェノキシカルボニル) カルバメートとフェニル (4- (1- (3-エトキシプロピル) カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ) ピリジン-2-イル) カルバメートの混合物 (720 mg) を得た。この中間体 (100 mg) とエチルアミン塩酸塩 (69 mg, 0.841 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml) を用いて実施例 5 と同様の手法により、淡桃色結晶として標記化合物 (41 mg, 0.096 mmol) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.10 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.79 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.42 (4H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.8 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.95 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.20 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.99 (1H, s).

ESI-MS : 426.39 (M+H).

[0 4 3 0]

20 出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 1 7 4-1 5- (2-アミノピリジン-4-イルオキシ) インドール-1-カルボン酸 (3-エトキシプロピル) アミド

4- (1H-5-インドリルオキシ) -2-ピリジナミン (1.00 g, 4.44 mmol, 国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット)、水素化ナトリウム (213 mg, 5.33 mmol, 60% in oil)、フェニル N- (3-エトキシプロピル) カルバメート (1.19 g, 5.33 mmol, 国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット) を用いて製造例 5-

1 と同様の手法により、淡褐色油状物として標記化合物 (900 mg, 2.54 mmol, 57.2 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.07-1.13 (3H, m), 1.81 (2H, m), 3.33-3.47 (6H, m), 5.76 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.85 (2H, s), 6.14 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz),  
 5 6.68 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.77 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.20 (1H, m), 8.27 (1H, d, J=8.8 Hz).

[0 4 3 1]

実施例 1 7 5     5 - ( 2 - ( 3 - エチルウレイド ) ピリジン - 4 - イルオキシ )

10 インドール - 1 - カルボン酸     ( 3 - メチルスルファニルプロピル ) アミド

4 - ( 1 H - 5 - インドリルオキシ ) - 2 - ピリジナミン (125 mg, 0.555 mmol, 国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット)、水素化ナトリウム (28 mg, 0.694 mmol, 60% in oil)、フェニル N - ( 3 - メチルスルファニルプロピル ) カルバメート (156 mg, 0.694 mmol, 国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット) を  
 15 用いて製造例 5 - 1 と同様の手法により、淡黄色油状物として 5 - ( 2 - アミノピリジン - 4 - イルオキシ ) インドール - 1 - カルボン酸     ( 3 - メチルスルファニルプロピル ) アミドの粗生成物 (105 mg) を得た。これとクロロギ酸フェニル (0.10 ml, 0.76 mmol)、トリエチルアミン (0.12 ml, 0.83 mmol) を用いて製造例  
 20 5 - 2 と同様の反応を行い、淡黄色油状物として、フェニル     ( 4 - ( 1 - ( 3 - メチルスルファニルプロピル ) カルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) - N - ( フェノキシカルボニル ) カルバメートとフェニル     ( 4 - ( 1 - ( 3 - メチルスルファニルプロピル ) カルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) カルバメートの混合物を得た。これとエチルアミン塩酸塩 (141 mg, 1.73 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml)  
 25 を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (17 mg, 0.040 mmol) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.83 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.52 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.10 (2H, m), 3.35 (2H, m), 6.50 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.68 (1H, d, J=3.4 Hz), 6.86 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.36 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.94 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.24 (1H, m), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.99 (1H, s).

[0 4 3 2]

実施例 1 7 6 5 - (2 - (3, 3 - ジエチルウレイド) ピリジン - 4 - イルオキシ) インドール - 1 - カルボン酸 チアゾール - 2 - イルアミド

5 - (2 - アミノピリジン - 4 - イルオキシ) インドール - 1 - カルボン酸 チアゾール - 2 - イルアミド (145 mg, 0.413 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.110 ml, 0.909 mmol)、トリエチルアミン (0.140 ml, 1.03 mmol) を用いて製造例 5 - 2 と同様の反応を行い、淡黄色油状物として、フェニル (4 - (1 - (チアゾール - 2 - イル) カルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - (フェノキシカルボニル) カルバメートとフェニル (4 - (1 - (チアゾール - 2 - イル) カルバモイル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) ピリジン - 2 - イル) カルバメートの混合物 (267 mg) を得た。この中間体 (131 mg) とジエチルアミン (0.120 ml, 1.11 mmol) を用いて実施例 5 と同様の手法により、淡桃色結晶として標記化合物 (74 mg, 0.16 mmol) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.01 (6H, t, J=6.8 Hz), 3.28 (4H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.66 (1H, m), 7.06 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.43 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.05 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.60 (2H, m).

ESI-MS : 451.15 (M+H).

[0 4 3 3]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 1 7 6 - 1 5 - (2 - アミノピリジン - 4 - イルオキシ) インドール



1-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド

4-(1H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン(225 mg, 1.00 mmol, 国際公開第02/32872号パンフレット)、水素化ナトリウム(120 mg, 3.00 mmol, 60% in oil)、フェニル N-(チアゾール-2-イル)カルバメート(286 mg, 1.30 mmol, 国際公開第02/32872号パンフレット)を用いて製造例5-1と同様の手法により、淡褐色油状物として標記化合物(145 mg, 0.413 mmol, 57.2 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.77 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.87 (2H, brs), 6.15 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.07 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.46 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.77 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.04 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.58 (1H, d, J=9.0 Hz).

[0434]

実施例177 5-(2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 チアゾール-2-イルアミド

実施例176で得られたフェニル (4-(1-(チアゾール-2-イル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル (4-(1-(チアゾール-2-イル)カルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメートの混合物(135 mg)とエチルアミン塩酸塩(91 mg, 1.1 mmol)、トリエチルアミン(0.5 ml)を用いて実施例5と同様の手法により、無色結晶として標記化合物(71 mg, 0.168 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.07 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.07-3.14 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.61 (1H, s), 7.01 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.41 (1H, m), 8.01-8.06 (3H, m), 8.05 (1H, m), 8.62 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.00 (1H, s).

ESI-MS : 423.23 (M+H).

## [ 0 4 3 5 ]

実施例 1 7 8    1-エチル-3-(4-(1-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)ウレア

- 5        (5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-イル)-(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン (0.66 g, 1.9 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.52 ml, 4.2 mmol)、トリエチルアミン (0.66 ml, 4.8 mmol) を用いて製造例 5-2 と同様の手法により、無色アモルファスとして、フェニル (4-(1-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-(N-フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル (4-(1-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-カルバメートの混合物 (1.09 g) を得た。この中間体 (177 mg) とエチルアミン塩酸塩 (0.122 g, 1.50 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml) を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (41 mg, 0.097 mmol) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.03 (3H, t, J=6.0 Hz), 2.21 (3H, s), 2.39 (4H, m), 3.12 (2H, m), 3.51 (4H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.61 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.02 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.00 (1H, s).

ESI-MS : 423.27 (M+H).

## [ 0 4 3 6 ]

出発原料は以下の方法で合成した。

- 製造例 1 7 8-1    フェニル (4-メチルピペラジン-1-イル)カルボキシレート

1-メチルピペラジン (5.5 ml, 50 mmol)、クロロギ酸フェニル (6.9 ml, 55 mmol)、

ピリジン (4.5 ml, 55 mmol) を用いて製造例 2-1 と同様の反応を行い、得られた結晶をジエチルエーテル：ヘキサン＝2：1 に懸濁させ、これを濾取、結晶をヘキサンで洗浄、乾燥することにより、淡橙色油状物として標記化合物 (9.7g, 44 mmol, 88 %) を得た。

- 5  $^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.20 (3H, s), 2.34 (4H, m), 3.40 (2H, m), 3.56 (2H, m), 7.09 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.20 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.36 (2H, t,  $J=7.6$  Hz).

[0437]

- 10 製造例 178-2 (5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ) インドール-1-イル) - (4-メチルピペラジン-1-イル) メタノン

- 15 4-(1H-5-インドリルオキシ) -2-ピリジナミン (2.00 g, 8.88 mmol, 国際公開第 02/32872 号パンフレット)、水素化ナトリウム (462 mg, 11.5 mmol, 60% in oil)、フェニル (4-メチルピペラジン-1-イル) カルボキシレート (2.35 g, 10.7 mmol) を用いて製造例 5-1 と同様の反応を行い、得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、ヘキサン：酢酸エチル＝3：7～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝9：1) により精製し、無色アモルファスとして標記化合物 (0.66 g, 1.9 mmol, 21 %) を得た。

- 20  $^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.20 (3H, s), 2.39 (4H, m), 3.51 (4H, m), 5.75 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 5.84 (2H, m), 6.13 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz), 6.66 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J=6.0$  Hz).

[0438]

- 25 実施例 179 1-エチル-3-(4-(1-(モルホリン-4-イルカルボニル) -1H-インドール-5-イルオキシ) ピリジン-2-イル) ウレア  
5-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ) インドール-1-イル) - (モルホリン-4-イル) メタノン (0.60 g, 1.8 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.49 ml,

3.9 mmol)、トリエチルアミン(0.62 ml, 4.4 mmol)を用いて製造例 5-2 と同様の反応を行い、得られた粗生成物をシリカゲルろ過(富士シリシア BW-300、酢酸エチル)後減圧下濃縮することにより、淡黄色油状物として、フェニル (4-(1-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル (4-(1-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメートの混合物(1.11 g)を得た。この中間体(173 mg)とエチルアミン塩酸塩(122 mg, 1.50 mmol)、トリエチルアミン(0.5 ml)を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物(73 mg, 0.178 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-D<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.03 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.07-3.14 (2H, m), 3.52 (4H, m), 3.68 (4H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.68 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.87 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.64 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.01 (1H, s).

ESI-MS : 410.57 (M+H).

[0439]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 179-1    フェニル (モルホリン-4-イル) カルボキシレート

モルホリン(4.4 ml, 50 mmol)、クロロギ酸フェニル (6.9 ml, 55 mmol)、ピリジン(4.5 ml, 55 mmol)を用いて製造例 2-1 と同様の反応を行い、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300、ヘキサン:酢酸エチル=85:15~60:40)より、無色結晶として標記化合物 (8.9 g, 43 mmol, 86 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.57 (2H, brs), 3.68 (2H, brs), 3.75 (4H, m), 7.11 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.21 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.37 (2H, t, J=7.6 Hz).

[ 0 4 4 0 ]

製造例 1 7 9 - 2 ( 5 - ( 2 - アミノピリジン - 4 - イルオキシ ) インドール - 1 - イル ) - ( モルホリン - 4 - イル ) メタノン

4 - ( 1 H - 5 - インドリルオキシ ) - 2 - ピリジナミン ( 2.00 g, 8.88 mmol, 国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット )、水素化ナトリウム ( 462 mg, 11.5 mmol, 60% in oil )、フェニル ( モルホリン - 4 - イル ) カルボキシレート ( 2.21 g, 10.7 mmol ) を用いて製造例 5 - 1 と同様の反応を行い、得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマト ( 富士シリシア NH、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3 ~ 酢酸エチル ) さらにシリカゲルカラムクロマト ( 富士シリシア BW - 3 0 0、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 9 : 1 ) により精製し、無色結晶として標記化合物 ( 0.60 g, 1.8 mmol, 20 % ) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( DMSO-*d*<sub>6</sub> ) δ ( ppm ) : 3.52 ( 4H, m ), 3.68 ( 4H, m ), 5.77 ( 1H, d, J = 2.4 Hz ), 5.83 ( 2H, brs ), 6.13 ( 1H, dd, J = 2.4, 5.6 Hz ), 6.67 ( 1H, d, J = 3.2 Hz ), 7.02 ( 1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz ), 7.36 ( 1H, d, J = 2.4 Hz ), 7.61 ( 1H, d, J = 3.2 Hz ), 7.71 ( 1H, d, J = 8.8 Hz ), 7.76 ( 1H, d, J = 5.6 Hz ).

[ 0 4 4 1 ]

実施例 1 8 0 1, 1 - ジエチル - 3 - ( 4 - ( 1 - ( モルホリン - 4 - イルカルボニル ) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) ウレア

実施例 1 7 9 中間体として合成されたフェニル ( 4 - ( 1 - ( モルホリン - 4 - イルカルボニル ) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) - N - ( フェノキシカルボニル ) カルバメートとフェニル ( 4 - ( 1 - ( モルホリン - 4 - イルカルボニル ) - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) カルバメートの混合物 ( 173 mg ) とジエチルアミン ( 0.16 ml, 1.50 mmol ) を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 ( 85 mg, 0.194 mmol ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum ( DMSO-*d*<sub>6</sub> ) δ ( ppm ) : 1.01 ( 6H, t, J = 6.8 Hz ), 3.30 ( 4H, m ), 3.53

(4H, m), 3.68 (4H, m), 6.54 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.68 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.43 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.62 (1H, s).  
ESI-MS : 438.25 (M+H).

5        [ 0 4 4 2 ]

実施例 1 8 1    5 - ( 2 - ( 3 - エチルウレイド ) ピリジン - 4 - イルオキシ )

インドール - 1 - カルボン酸    ピペリジン - 4 - イルアミド

4 - ( 1 H - 5 - インドリルオキシ ) - 2 - ピリジナミン (144 mg, 0.639 mmol, 国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット)、水素化ナトリウム (29 mg, 0.735 mmol, 60% in oil)、  
10        t - ブチル    ( 4 - フェノキシカルボニルアミノピペリジン - 1 - イル ) カルボキシレート (215 mg, 0.671 mmol) を用いて製造例 5 - 1 と同様の反応を行い、得られた t - ブチル    4 - ( ( 5 - ( 2 - アミノピリジン - 4 - イルオキシ ) インドール - 1 - カルボニル ) アミノ ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート粗生成物を得た。この全量と、クロロギ酸フェニル (0.20 ml, 1.6 mmol)、  
15        トリエチルアミン (0.22 ml) を用いて製造例 5 - 2 と同様の反応を行い、反応終了後溶媒を減圧下留去した。この全量とエチルアミン塩酸塩 (260 mg, 3.92 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml) を用いて実施例 5 と同様の反応を行い、酢酸エチル - 水で分配した有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。これをトリフルオロ酢酸 (3.0 ml) に溶解し、室温で 1 5 分間攪拌した後濃縮し、残渣を酢酸エチル - 水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄、  
20        無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、酢酸エチル : メタノール = 9 8 : 2 ~ 7 5 : 2 5 ) にて精製した。得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁後濾取、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (43 mg, 0.10 mmol, 16 %) を得た。  
25

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.37-1.49 (2H, m),

1.80 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.95 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.71 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.66 (1H, d, J=3.4 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.90-8.01 (3H, m), 8.02 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.99 (1H, s).

5 ESI-MS : 423.26 (M+H).

[0 4 4 3]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 1 8 1-1 t-ブチル (4-フェノキシカルボニルアミノピペリジン-1-イル) カルボキシレート

10 t-ブチル 4-アミノピペリジン-1-イルカルボキシレート (328 mg, 1.64 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.226 ml, 1.80 mmol)、ピリジン (0.146 ml, 1.80 mmol) を用いて製造例 2-1 と同様の反応を行い、得られた結晶をヘキサン：酢酸エチル=4：1 に懸濁、濾取し、母液をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-300、ヘキサン：酢酸エチル=4：1 ~ 1：1) にて精製した。精製  
15 後得られた結晶をヘキサン：酢酸エチル=4：1 に懸濁、濾取した。先の結晶と合わせ、無色結晶として標記化合物 (215 mg, 0.671 mmol, 40.9 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.22-1.34 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.77 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.51 (1H, m), 3.84 (2H, m), 7.08 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.18 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.35 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.0 Hz).

20 ESI-MS : 343.15 (M+Na).

[0 4 4 4]

実施例 1 8 2 5-(2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 (1-メチルピペリジン-4-イル) アミド

25 5-(2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 ピペリジン-4-イルアミド (36 mg, 0.085 mmol、実施例 1 8 1) をテトラヒドロフラン (2.0 ml)、メタノール (1.0 ml) に溶解し、37%ホルマリ

ン水溶液(0.036 ml, 0.43 mmol)、酢酸(0.0098 ml, 0.17 mmol)を加えた。これに  
 室温攪拌下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(27 mg, 0.13 mmol)を加え、  
 30分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルー飽和重曹水に分配し、有機層を飽和  
 食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた  
 5 結晶をジエチルエーテルに懸濁後、濾取、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥するこ  
 とにより、無色結晶として標記化合物(25 mg, 0.057 mmol, 67 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.54-1.68 (2H, m),  
 1.83 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.78 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.64  
 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.66 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.86 (1H, d,  
 10 J=2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.95 (1H,  
 d, J=3.6 Hz), 7.97 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz),  
 8.99 (1H, m).

ESI-MS : 437.37 (M+H).

[0445]

15 実施例183 5-(2-(N-メチルー(4-(ピロリジン-1-イル)ピペ  
 リジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)インドー  
 ル-1-カルボン酸 メチルアミド

5-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カル  
 ボン酸 メチルアミド(70 mg, 0.24 mmol)をテトラヒドロフラン(7.0 ml)に溶解  
 20 し、トリエチルアミン(0.039 ml)、4-ニトロフェニルクロロホルメート(57 mg,  
 0.28 mmol)を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルー水に分  
 配し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、  
 減圧下濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(2.0 ml)に溶解し、4-  
 (ピロリジン-1-イル)ピペリジン(43 mg, 0.28 mmol)を加え、室温で24時  
 25 間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルー水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、  
 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマト(富



士シリシアNH, ヘキサン-酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた油状物をヘキサンにて固化させ、得られた固形物をヘキサンに懸濁させ、濾取、結晶をヘキサンで洗浄、乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物(51 mg, 0.11 mmol, 45 %)を得た。

5  $^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.13-1.30 (2H, m), 1.65 (6H, m), 2.02 (1H, m), 2.42 (4H, m), 2.72 (2H, m), 2.83 (3H, d,  $J=4.0$  Hz), 3.08 (3H, s), 3.53 (2H, m), 6.23 (1H, s), 6.51 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.66 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.36 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8.15 (1H, m), 8.29 (1H, d,  $J=9.0$  Hz).

10 ESI-MS : 477.38 (M+H).

[ 0 4 4 6 ]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 1 8 3 - 1     5 - ( 2 - (メチルアミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) インドール - 1 - カルボン酸    メチルアミド

15 N 1 - メチル - 5 - ( 2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ - 1 H - インドールカルボキサミド(5.00g, 17.7 mmol、製造例 5 - 1)をエタノール(170 ml)、N, N - ジメチルホルムアミド(40 ml)に溶解し、1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - メタノール(2.64 g, 17.7 mmol)を加え、2時間加熱還流した。室温まで放冷後、水素化ホウ素ナトリウム(1.49 g, 35.4 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応

20 溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(富士シリシア BW - 3 0 0, ヘキサン-酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた結晶をアセトン : ジエチルエーテル = 1 : 3 に懸濁させ、濾取、結晶をヘキサンで洗浄、乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物(1.05 g, 3.55 mmol,

25 20.1 %)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.66 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 2.82 (3H, d,  $J=4.0$

Hz), 5.76 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.10 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.36 (1H, m), 6.65 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.83 (2H, m), 8.13 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8.8 Hz).

[0447]

5 実施例 184 5-(2-(1-メチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)  
インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-ニトロフェニル N-メチル- (4-(1-メチルカルバモイル-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメート(105 mg, 0.228 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.5 ml)に溶解し、アンモニア水(0.5 ml, 28.0%)  
10 を加え、室温で10.5時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた結晶をエタノール：ジエチルエーテル=1：1(6 ml)に懸濁させ、濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物(37 mg, 0.11 mmol, 48%)を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.83 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.19 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.84 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.39 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.14 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=9.0 Hz).

ESI-MS : 340.07 (M+H).

20 [0448]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 184-1 4-ニトロフェニル N-メチル- (4-(1-メチルカル  
バモイル-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメート

製造例 183-1 で合成した 5-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド(200 mg, 0.675 mmol)をテトラヒドロフラン(20 ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.100 ml, 0.742 mmol)、4  
25

ーニトロフェニルクロロホルメート (150 mg, 0.742 mmol) を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルー水に分配し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアBW-300, ヘキサンー酢酸エチル系) にて精製することにより、黄色油状物として標記化合物 (210 mg, 0.455 mmol, 67.4 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.82 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.46 (3H, s), 6.62 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.24 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.41 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.85 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.14 (1H, m), 8.22 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.32 (1H, d, J=5.6 Hz).

[0449]

実施例185 5-(2-(3,3-ジエチルー1-メチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-ニトロフェニル N-メチルー (4-(1-メチルカルバモイルーインドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)カルバメート (105 mg, 0.228 mmol、実施例184-1)、ジエチルアミン (0.028 ml, 0.27 mmol) を用いて実施例184と同様の反応を行い、無色アモルファスとして標記化合物 (14 mg, 0.035 mmol, 16 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.80 (6H, t, J=6.4 Hz), 2.83 (3H, d, J=3.2 Hz), 3.03 (3H, s), 3.07 (4H, m), 6.11 (1H, s), 6.49 (1H, m), 6.66 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.35 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.15 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=9.0 Hz).

ESI-MS : 396.18 (M+H).

[0450]

実施例186 5-(2-(3-エチルー1-メチルウレイド)ピリジン-4-

イルオキシ) インドールー 1-カルボン酸 メチルアミド

- 5- (2- (メチルアミノ) ピリジン-4-イルオキシ) インドールー 1-カルボン酸 メチルアミド (500 mg, 1.69 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.23 ml, 1.9 mmol)、トリエチルアミン (0.26 ml, 1.9 mmol) を用いて製造例 27-2 と同様の手法により、無色アモルファスとしてフェニル N-メチルー (4- (1-メチルカルバモイル-インドールー 5-イルオキシ) ピリジン-2-イル) カルバメート (324 mg, 0.778 mmol) を得た。本中間体 (125 mg, 0.300 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2.5 ml) - トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解し、エチルアミン塩酸塩 (122 mg, 1.50 mmol) を加え、室温で終夜攪拌後 80 °C で 1.5 時間攪拌した。エチルアミン塩酸塩 (122 mg, 1.50 mmol) を加え 80 °C で 2 時間攪拌し、さらにエチルアミン塩酸塩 (122 mg, 1.50 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml) を加え、80 °C で 0.5 時間攪拌した後、室温で 2 日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (100 ml) - 水 (50 ml) に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア B W-300、ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2 ~ 酢酸エチル) にて精製し、得られた結晶をジエチルエーテル (10 ml) - ヘキサン (50 ml) に懸濁させ、濾取、乾燥することにより、無色結晶として標記化合物 (41 mg, 0.11 mmol) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.83 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.19 (3H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 6.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.77 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.15 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.16 (1H, m), 8.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.27 (1H, m).

ESI-MS : 368.13 (M+H).

[0451]

- 25 実施例 187 6- (2- (3-エチルウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) インドールー 1-カルボン酸 メチルアミド

フェニル (4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-6-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート(100 mg, 0.19 mmol)、エチルアミン塩酸塩(78 mg, 0.96 mmol)、トリエチルアミン(0.5 ml)を用いて実施例5と同様の手法により、無色結晶として標記化合物(54 mg, 0.15 mmol, 80 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.03 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.79 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.07-3.14 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.71 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.88 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.84 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.96 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.16 (1H, m), 9.02 (1H, s).

ESI-MS : 354.15 (M+H), 376.16 (M+Na).

[0452]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例187-1 4-(1H-インドール-6-イルオキシ)ピリジン-2-イルアミン

水素化ナトリウム (1.04 g, 26.0 mmol, 60 % in oil)をジメチルスルホキシド (2.5 ml)に懸濁させ、室温、窒素気流下、6-ヒドロキシインドール (3.46 g, 26.0 mmol)、2-アミノ-4-クロロピリジン (2.57 g, 20.0 mmol、国際公開第02/32872号パンフレット)を順次加え、160℃に昇温し、8.5時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液を酢酸エチル(150 ml)-アンモニア水：水=1：1(50 ml)に分配、有機層をアンモニア水：水=1：1、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(富士シリシアBW-300, 酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=93：7)にて精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁、濾取、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物 (477 mg, 2.12 mmol, 10.6 %)を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.76 (1H, s), 5.82 (2H, brs), 6.13 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.44 (1H, s), 6.75 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.10 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.56 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 11.12 (1H, brs).

[0 4 5 3]

5 製造例 1 8 7-2 6-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ) インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-(1H-インドール-6-イルオキシ) ピリジン-2-イルアミン (285 mg, 1.27 mmol)、水素化ナトリウム (63 mg, 1.58 mmol, 60 % in oil)、フェニル N-メチルカルバメート (239 mg, 1.58 mmol) を用いて製造例 5-1 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (315 mg, 1.12 mmol, 87.9 %) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.80 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 5.77 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 5.85 (2H, m), 6.14 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 6.69 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.96 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=4.4$  Hz).

15 [0 4 5 4]

製造例 1 8 7-3 フェニル (4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-6-イルオキシ) ピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル) カルバメート

6-(2-アミノピリジン-4-イルオキシ) インドール-1-カルボン酸 メチルアミド (315 mg, 1.12 mmol)、トリエチルアミン (0.51 ml, 3.7 mmol)、クロロギ酸フェニル (0.42 ml, 3.4 mmol) を用いて製造例 5-2 と同様の手法により、淡桃色結晶として標記化合物 (404 mg, 0.77 mmol, 69 %) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.78 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=2.4, 5.6$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4$  Hz), 7.16 (4H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.29 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.42 (4H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.52 (1H, m), 7.69 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.15

(1H, m), 8.44 (1H, d, J=5.6 Hz).

[0 4 5 5]

実施例 1 8 8    6- (2- (3, 3-ジエチルウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) インドール-1-カルボン酸    メチルアミド

5    フェニル    (4- (1-メチルカルバモイル-1H-インドール-6-イルオキシ) ピリジン-2-イル) -N- (フェノキシカルボニル) カルバメート (100 mg, 0.19 mmol)、ジエチルアミン (0.10 ml, 0.96 mmol) を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (55 mg, 0.14 mmol, 76 %) を得た。

10    <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.01 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.79 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.26-3.32 (4H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.71 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.96 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.15 (1H, m), 8.63 (1H, s).

ESI-MS : 382.21 (M+H).

15    [0 4 5 6]

実施例 1 8 9    6- (2- (3- (2-ジエチルアミノエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) インドール-1-カルボン酸    メチルアミド

20    フェニル    (4- (1-メチルカルバモイル-1H-インドール-6-イルオキシ) ピリジン-2-イル) -N- (フェノキシカルボニル) カルバメート (100 mg, 0.19 mmol)、2-ジエチルアミノエチルアミン (0.14 ml, 0.96 mmol) を用いて実施例 5 と同様の手法により、淡黄色結晶として標記化合物 (51 mg, 0.12 mmol, 63 %) を得た。

25    <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=7.6 Hz), 2.41-2.49 (6H, m), 2.79 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.14 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.71 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.84 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 8.2 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.84 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.96 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d,

J=6.0 Hz), 8.16 (2H, m), 9.13 (1H, s).

ESI-MS : 425.29 (M+H).

[ 0 4 5 7 ]

5 実施例 1 9 0 6 - ( 2 - ( ( 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 -  
イル ) カルボニル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イルオキシ ) インドール - 1 - カル  
ボン酸 メチルアミド

10 フェニル ( 4 - ( 1 - メチルカルバモイル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ )  
 ピリジン - 2 - イル ) - N - ( フェノキシカルボニル ) カルバメート ( 100 mg,  
 0.19 mmol )、4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) ピペリジン ( 148 mg, 0.96 mmol ) を用  
 いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 ( 72 mg, 0.16 mmol,  
 82 % ) を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.19-1.31 (2H, m), 1.63 (4H, m), 1.76 (2H,  
 m), 2.09 (1H, m), 2.44 (4H, m), 2.79 (3H, d, J=4.0 Hz), 2.82 (2H, m), 3.92  
 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.71 (1H, d, J=3.8 Hz), 6.98 (1H, dd,  
 J=2.4, 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H,  
 d, J=3.8 Hz), 7.96 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.15 (1H, m),  
 9.12 (1H, s).

ESI-MS : 436.32 (M+H).

[ 0 4 5 8 ]

20 実施例 1 9 1 6 - ( 6 - ( 3 - エチルウレイド ) ピリミジン - 4 - イルオキシ )  
インドール - 1 - カルボン酸 メチルアミド

25 6 - ( 6 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ ) インドール - 1 - カルボン酸 メ  
 チルアミド ( 245 mg, 0.865 mmol )、トリエチルアミン ( 0.40 ml, 2.9 mmol )、クロ  
 ロギ酸フェニル ( 0.33 ml, 2.6 mmol ) を用いて製造例 5 - 2 と同様の手法により、  
 淡黄色結晶として中間体 ( フェニル ( 4 - ( 1 - メチルカルバモイル - 1 H -  
 インドール - 6 - イルオキシ ) ピリミジン - 6 - イル ) - N - ( フェノキシカル



ボニル) カルバメート、597 mg)を得た。この中間体(143 mg)、エチルアミン塩酸塩(88 mg, 1.1 mmol)、トリエチルアミン(0.5 ml)を用いて実施例5と同様の手法により、無色結晶として標記化合物(43 mg, 0.12 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.03 (3H, t, J=6.8 Hz), 2.80 (3H, s), 3.10 (2H, m), 6.71 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.01 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.84 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.16 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.45 (1H, s).

ESI-MS : 355.27 (M+H), 377.26 (M+Na).

[0459]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 191-1 6-(1H-インドール-6-イルオキシ)ピリミジン-4-イルアミン

水素化ナトリウム (200 mg, 5.00 mmol)をジメチルスルホキシド(8 ml)に懸濁させ、室温攪拌下、6-ヒドロキシインドール (666 mg, 5.00 mmol)、6-アミノ-4-クロロピリミジン (518 mg, 4.00 mmol)を順次加え、60℃で2時間、80℃で1時間、100℃で1.5時間攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアBW-300, ヘキサン: 酢酸エチル=1:1~酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=98:2) にて精製し、得られた結晶を酢酸エチル(50 ml)に懸濁させ、室温で終夜攪拌した後、結晶を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物 (322 mg, 1.42 mmol, 35.6 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.56 (1H, s), 6.44 (1H, s), 6.72 (2H, s), 6.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.12 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

[0460]

製造例 191-2 6-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

5 6-(1H-インドール-6-イルオキシ)ピリミジン-4-イルアミン(320 mg, 1.41 mmol)、水素化ナトリウム(68 mg, 1.7 mmol, 60 % in oil)、フェニル N-メチルカルバメート(257 mg, 1.70 mmol)を用いて製造例 5-1 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (245 mg, 0.865 mmol, 61.3 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.80 (3H, d, J=4.4 Hz), 5.64 (1H, s), 6.69 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.77 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.81 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.94 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.05 (1H, s), 8.12 (1H, m).

[0461]

実施例 192 6-(6-(3,3-ジエチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

15 実施例 191 で得られた中間体(149 mg)、ジエチルアミン(0.11 ml, 1.1 mmol)を用いて実施例 5 と同様の手法により、乳白色結晶として標記化合物(63 mg, 0.16 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.03 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.80 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.33 (4H, q, J=7.2 Hz), 6.71 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.31 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.83 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.15 (1H, m), 8.38 (1H, s), 9.31 (1H, s).

ESI-MS : 383.23 (M+H), 405.26 (M+Na).

[0462]

実施例 193 6-(6-(3-(2-ジエチルアミノエチル)ウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

25 実施例 191 で得られた中間体(164 mg)、2-ジエチルアミノエチルアミン(0.15 ml, 1.1 mmol)を用いて実施例 5 と同様の手法により、灰白色結晶として標記化合

物(63 mg, 0.15 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.44 (6H, m), 2.80 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.13 (2H, m), 6.70 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.90 (2H, m), 7.43 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.83 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.98 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.15 (1H, m), 8.34 (1H, s), 9.63 (1H, s).

ESI-MS : 426.31 (M+H).

[0463]

実施例194 6-(6-(((4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

実施例191で得られた中間体(141 mg)、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン(167 mg, 1.08 mmol)を用いて実施例5と同様の手法により、無色結晶として標記化合物(59 mg, 0.13 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.22-1.34 (2H, m), 1.64 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.44 (4H, m), 2.80 (3H, d, J=4.0 Hz), 2.88 (2H, m), 3.93 (2H, m), 6.70 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.20 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.83 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.97 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.15 (1H, m), 8.38 (1H, s), 9.73 (1H, s).

ESI-MS : 464.36 (M+H).

[0464]

実施例195 4-(6-(3-エチルウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド(245 mg, 0.865 mmol)、トリエチルアミン(0.40 ml, 2.9 mmol)、クロロギ酸フェニル(0.33 ml, 2.6 mmol)を用いて製造例5-2と同様の手法により、淡黄色結晶として中間体(フェニル (4-(1-メチルカルバモイル-1H-イ

インドール-4-イルオキシ) ピリミジン-6-イル) -N-(フェノキシカルボ  
 ニル) カルバメートおよびフェニル (4-(1-メチルカルバモイル-1H-  
 インドール-4-イルオキシ) ピリミジン-6-イル) カルバメートの混合物、  
 379 mg)を得た。この中間体(94 mg)、エチルアミン塩酸塩(78 mg, 0.96 mmol)、  
 5 トリエチルアミン(0.5 ml)を用いて実施例5と同様の手法により、無色結晶とし  
 て標記化合物(41 mg, 0.12 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.82 (3H, d, J=4.0  
 Hz), 3.12 (2H, m), 6.40 (1H, d, J=3.8 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.05 (1H,  
 s), 7.28 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.31 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=3.8 Hz), 8.14 (1H,  
 10 d, J=8.0 Hz), 8.17 (1H, m), 8.33 (1H, m), 9.48 (1H, s).

ESI-MS : 355.20 (M+H), 377.25 (M+Na).

[0465]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例195-1 6-(1H-インドール-4-イルオキシ)ピリミジン-4  
-イルアミン

6-アミノ-4-クロロピリミジン (777 mg, 6.00 mmol), 4-ヒドロキシイ  
 ンドール (999 mg, 7.50 mmol), 水素化ナトリウム (300 mg, 7.50 mmol)を用い  
 て、100℃、6時間にて製造例191-1と同様の反応を行うことにより、灰  
 白色結晶として標記化合物 (568 mg, 2.51 mmol, 41.8 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.56 (1H, s), 6.13 (1H, m), 6.70 (2H, brs),  
 6.74 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.09 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.29 (2H, m), 8.05 (1H, s),  
 11.28 (1H, s).

[0466]

製造例195-2 4-(6-アミノピリミジン-4-イルオキシ)インドール  
-1-カルボン酸 メチルアミド

6-(1H-インドール-4-イルオキシ)ピリミジン-4-イルアミン(300 mg,

1.33 mmol)、水素化ナトリウム(83 mg, 2.1 mmol, 60 % in oil)、フェニル N-  
 メチルカルバメート(314 mg, 2.07 mmol)を用いて製造例 5-1 と同様の手法に  
 より、無色結晶として標記化合物 (279 mg, 0.985 mmol, 74.0 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.82 (3H, d, J=4.4 Hz), 5.64 (1H, s), 6.39  
 5 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.77 (2H, brs), 6.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.27 (1H, t, J=8.0  
 Hz), 7.75 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.15 (1H,  
 m).

[0467]

実施例 196 4-(6-(3,3-ジエチルウレイド)ピリミジン-4-イル  
 10 オキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

実施例 195 で得られた中間体(94 mg)、ジエチルアミン(0.10 ml, 0.96 mmol)  
 を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物(54 mg, 0.14  
 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.04 (6H, t, J=6.8 Hz), 2.82 (3H, d, J=4.0  
 15 Hz), 3.34 (4H, q, J=6.8 Hz), 6.41 (1H, d, J=3.8 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz),  
 7.28 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.36 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=3.8 Hz), 8.14 (1H, d,  
 J=8.0 Hz), 8.17 (1H, m), 8.35 (1H, s), 9.34 (1H, s).

ESI-MS : 383.31 (M+H), 405.22 (M+Na).

[0468]

20 実施例 197 4-(6-(3-(2-ジエチルアミノエチル)ウレイド)ピリ  
 ミジン-4-イルオキシ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

実施例 195 で得られた中間体(94 mg)、2-ジエチルアミノエチルアミン(0.14  
 ml, 0.96 mmol)を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合  
 物(49 mg, 0.12 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.45 (6H, m), 2.82  
 25 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.14 (2H, m), 6.40 (1H, d, J=3.4 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.0

Hz), 7.04 (1H, s), 7.28 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.45 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.17 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.65 (1H, brs).  
ESI-MS : 426.27 (M+H).

[ 0 4 6 9 ]

5 実施例 1 9 8 4 - ( 6 - ( ( ( 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) カルボニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イルオキシ ) インドール - 1 - カルボン酸 メチルアミド

10 実施例 1 9 5 で得られた中間体 (94 mg)、4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン (148 mg, 0.96 mmol) を用いて実施例 5 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物 (57 mg, 0.12 mmol) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.22-1.35 (2H, m), 1.64 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.13 (1H, m), 2.45 (4H, m), 2.82 (3H, d, J=3.2 Hz), 2.89 (2H, m), 3.94 (2H, m), 6.40 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.26 (1H, s), 7.28 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.76 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.16 (1H, m), 8.35 (1H, s),  
15 9.35 (1H, s).

ESI-MS : 464.35 (M+H).

[ 0 4 7 0 ]

20 実施例 1 9 9 5 - ( 2 - ( 3 - ( 3 - ジエチルアミノプロピル ) ウレイド ) ピリジン - 4 - イルアミノ ) インドール - 1 - カルボン酸 メチルアミド

1 - ( 4 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( 3 - ジエチルアミノプロピル )  
ウレア (30 mg, 0.11 mmol) をエトキシエタノール (1.1 ml) に溶解し、ピリジン塩酸塩 (24 mg, 0.22 mmol)、5 - アミノインドール - 1 - カルボン酸 メチルアミド (22 mg, 0.12 mmol、製造例 2 1 8 - 2) を加え、130℃で2時間攪拌した。室温  
25 まで放冷後、反応溶液を飽和重曹水 - 酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシアNH, ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3 ~ 酢

酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝93：7）にて精製し、淡黄色粉末として標記化合物(8 mg, 0.018 mmol, 17 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.94 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.54 (2H, m), 2.37-2.46 (6H, m), 2.83 (3H, d, J=3.6 Hz), 3.16 (2H, m), 6.42 (1H, d, J=5.8 Hz), 6.63 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.73 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.37 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.80 (1H, m), 8.08 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.66 (1H, s), 8.81 (1H, m), 8.86 (1H, s).

ESI-MS : 438.36 (M+H).

[0471]

10 出発原料は以下の方法で合成した。

製造例199-1 フェニル (4-クロロピリジン-2-イル) -N-(フェノキシカルボニル) カルバメート

2-アミノ-4-クロロピリジン(5.00 g, 38.9 mmol、国際公開第02/32872号パンフレット)をテトラヒドロフラン(200 ml)に溶解し、トリエチルアミン(17.9 ml, 128 mmol)を加えた。これを水浴にて攪拌下、クロロギ酸フェニル(14.6 ml, 117 mmol)を滴下し、室温にて1.5時間攪拌した。反応溶液を水-酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルろ過に付し、濃縮後得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させた後、濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄後乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物(3.77 g, 10.2 mmol, 26.3 %)を得た。母液を減圧下濃縮後、同様の操作を繰り返すことにより、淡黄色結晶(二次晶)として標記化合物(3.89 g, 10.5 mmol, 27.1 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.20 (4H, d, J=7.6 Hz), 7.30 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.44 (4H, t, J=7.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J=1.6, 5.2 Hz), 8.21 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.60 (1H, d, J=5.2 Hz).

[0472]

製造例 199-2 1-(4-クロロピリジン-2-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレア

フェニル (4-クロロピリジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (738 mg, 2.00 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (8.0 ml) に溶解し、N, N-ジエチルー 1, 3-ジアミノプロパン (1.57 ml, 10.0 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を水-酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア NH, ヘキサン-酢酸エチル-メタノール系) に付し、淡褐色油状物として標記化合物 (309 mg, 1.09 mmol, 54.3 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.54 (2H, m), 2.35-2.44 (6H, m), 3.16 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.54 (1H, s), 7.73 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J=5.6 Hz), 9.31 (1H, m).

[0473]

実施例 200 5-(N-(2-(3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレイド)ピリジン-4-イル)-N-メチルアミノ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

5-(N-メチルアミノ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド (22 mg, 0.11 mmol)、1-(4-クロロピリジン-2-イル)-3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレア (30 mg, 0.11 mmol、製造例 199-2)、ピリジン塩酸塩 (25 mg, 0.22 mmol) を用いて実施例 199 と同様の手法により、淡黄色粉末として標記化合物 (6 mg, 0.013 mmol, 12 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.91 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.51 (2H, m), 2.34-2.43 (6H, m), 2.83 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.13 (2H, m), 3.23 (3H, s), 6.11 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.40 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.44 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.84 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.14 (1H,



m), 8.27 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.76 (1H, s), 8.78 (1H, brs).

ESI-MS : 452.38 (M+H).

[ 0 4 7 4 ]

出発原料は以下の方法で合成した。

5 製造例 2 0 0 - 1 5 - (N-メチルアミノ) インドール-1-カルボン酸 メ  
チルアミド

5-アミノインドール-1-カルボン酸 メチルアミド (22 mg, 0.11 mmol、製造  
例 2 1 8 - 2) をメタノール (5.5 ml) に溶解し、ベンゾトリアゾール-1-イルメ  
タノール (434 mg, 2.91 mmol) を加えた。直後に結晶が析出したため、メタノール  
10 (5.5 ml) を追加して溶解させ、室温で 1. 2 5 時間攪拌した。その後 6 0 °C にて  
1 時間加熱攪拌した。放冷後、析出した結晶を濾取、メタノールで洗浄、乾燥し、  
無色結晶 (421 mg) を得た。これを N, N-ジメチルホルムアミド (4.2 ml) - メタ  
ノール (21 ml) 混合溶媒に溶解し、室温攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (99 mg,  
2.63 mmol) を加え、1. 5 時間攪拌した。ここに水素化ホウ素ナトリウム (99 mg,  
15 2.63 mmol) を追加し、室温でさらに 1 2 時間攪拌した。先に得た結晶の母液を減  
圧下濃縮し得られた残渣と、水素化ホウ素ナトリウム (342 mg, 9.02 mmol) を用い  
て同様の反応を行った。両反応溶液を飽和重曹水-酢酸エチルに分配し、二つの  
有機層あわせて飽和重曹水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し  
た。残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア BW-3 0 0, ヘキサノー  
20 酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた結晶を酢酸エチルに懸濁さ  
せ、濾取、結晶を酢酸エチルで洗浄、乾燥することにより、淡桃色結晶として標  
記化合物 (255 mg, 1.25 mmol, 43.1 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.66 (3H, s), 2.78 (3H, d, J=4.4 Hz), 5.32  
(1H, brs), 6.42 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.56 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=2.4,  
25 9.0 Hz), 7.61 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.84 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.93 (1H, d, J=9.0  
Hz).

[0475]

実施例 201 5-(2-(3,3-ジエチルウレイド)ピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド

5 5-(2-アミノピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド(69 mg, 0.20 mmol)をテトラヒドロフラン(14 ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.055 ml, 0.40 mmol)を加えた後、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル(0.038 ml, 0.30 mmol)を加えた。この反応溶液のうち 7.0 ml を別容器に移し、これを減圧下濃縮した。これをN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 ml)に溶解し、ジエチルアミン(0.031 ml, 0.30 mmol)を用いて実施例 27 と同様の反応を行い、  
10 得られた粗生成物をTLCプレート(富士シリシアNH、展開溶媒：酢酸エチル)にて精製し、淡黄色結晶として標記化合物(2.0 mg, 0.005 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.07 (6H, t, J=7.0 Hz), 3.33 (4H, m), 6.52 (1H, m), 6.72 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.40 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.66 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.83 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.04 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.18 (2H, m),  
15 8.65 (1H, s), 10.03 (1H, s).

ESI-MS : 443.29 (M+H).

[0476]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 201-1 5-ニトロインドール-1-カルボン酸 フェニルアミド

20 水素化ナトリウム(802 mg, 20.0 mmol, 60% in oil)をN,N-ジメチルホルムアミド(40ml)に懸濁させ、5-ニトロインドール(2.50 g, 15.4 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。ここに、イソシアン酸フェニル(2.01 ml, 1.23 mmol)を加え、さらに室温で1.5時間攪拌した。反応液に水(80 ml)を加え、室温で30分間攪拌した後、析出した結晶を濾取、水、ジエチルエーテルで順次洗浄、吸引乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物(3.53g, 12.3 mmol, 79.8 %)  
25 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.00 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.16 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.40 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 8.25 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.36 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.62 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.30 (1H, s).

5 [0477]

製造例 201-2 5-アミノインドール-1-カルボン酸 フェニルアミド

5-ニトロインドール-1-カルボン酸 フェニルアミド (3.53 g, 12.3 mmol) をエタノール (250 ml) に溶解し、水 (50 ml)、電解鉄粉 (2.75 g, 49.2 mmol)、塩化アンモニウム (5.26 g, 98.4 mmol) を加え、80℃で2時間加熱攪拌した。室温  
10 まで放冷後、ろ過、不溶物を酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下濃縮した。これを、水- (酢酸エチル+テトラヒドロフラン) に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルにて固化し、結晶をジエチルエーテルに懸濁させた後、濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄後乾燥することにより、淡赤色粉末として標記化合物 (681 mg,  
15 2.71 mmol, 22.0 %) を得た。母液を減圧下濃縮後、同様の操作を繰り返すことにより、淡赤色粉末 (二次晶) として標記化合物 (590 mg, 2.35 mmol, 19.1 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.80 (2H, s), 6.48 (1H, d, J=3.4 Hz), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 6.71 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.09 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.34  
20 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.61 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.84 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.79 (1H, s).

[0478]

製造例 201-3 5-(2-アミノピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド

25 2-アミノ-4-クロロピリジン (500 mg, 0.446 mmol) をN-メチルピロリドン (5.0 ml) に溶解し、ピリジン塩酸塩 (750 mg)、5-アミノインドール-1-カル

ボン酸 フェニルアミド(408 mg, 1.62 mmol)を加え、100°Cで6.5時間攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液を飽和重曹水-酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシアNH、ヘキサノー酢酸エチル-メタノール系)にて精製した。得られた淡黄色油状物をジエチルエーテルにて固化、結晶をジエチルエーテルに懸濁、濾取、結晶をジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、淡黄色結晶として標記化合物(188 mg, 0.464 mmol, 35.7%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.45 (2H, m), 5.99 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.10 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.07 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.37 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.63 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.00 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.26 (1H, s), 9.98 (1H, s).

[0479]

実施例202 5-(2-(3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド

5-(2-アミノピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド(69 mg, 0.20 mmol、製造例201-3)をテトラヒドロフラン(14 ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.055 ml, 0.40 mmol)を加えた後、氷冷攪拌下クロロギ酸フェニル(0.038 ml, 0.30 mmol)を加えた。この反応溶液のうち7.0 mlを別容器に移した残りを減圧下濃縮した。これをN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 ml)に溶解し、N,N-ジエチル-1,3-ジアミノプロパン(0.047 ml, 0.30 mmol)を用いて実施例201と同様の反応を行い、得られた粗生成物をTLCプレート(富士シリシアNH、展開溶媒:酢酸エチル/エタノール=10/1)にて精製し、得られた結晶を酢酸エチルに懸濁、濾取、乾燥することにより、無色結晶として標記化合物(3 mg, 0.006 mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.53 (2H, m), 2.42 (6H, m), 3.18 (2H, m), 6.43 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.70 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.12 (2H, m), 7.38 (3H, m), 7.64 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.76 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.03 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, m), 8.86 (1H, s), 10.01 (1H, s).

ESI-MS : 500.54 (M+H).

[0480]

実施例203 5-(5-シアノ-2-(3-(2-ジエチルアミノエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド

5-(2-アミノ-5-シアノピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド (60 mg, 0.16 mmol)、トリエチルアミン(0.056 ml, 0.41 mmol)、クロロギ酸フェニル(0.082 ml, 0.66 mmol)を用いて製造例5-2と同様の反応を行った後、溶媒を減圧下濃縮した。これと2-ジエチルアミノエチルアミン(0.115 ml, 0.81 mmol)を用いて実施例5と同様の手法により、淡黄色結晶として標記化合物 (63 mg, 0.12 mmol, 76 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.38-2.46 (6H, m), 3.09 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.03 (1H, brs), 7.13 (1H, dd, J=6.8, 7.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.38 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.65 (3H, m), 8.07 (1H, d, J=3.8 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.21 (1H, brs), 10.06 (1H, s).

ESI-MS : 511.53 (M+H).

[0481]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例203-1 5-(2-アミノ-5-シアノピリジン-4-イルアミノ)インドール-1-カルボン酸 フェニルアミド

2-アミノ-4-クロロ-5-シアノピリジン(200 mg, 1.30 mmol、製造例 2 1  
5-2)をエトキシエタノール(13.0 ml)に溶解し、5-アミノインドール-1-  
カルボン酸 フェニルアミド(408 mg, 1.62 mmol、製造例 2 0 1-2)、ピリジン  
塩酸塩(315 mg, 2.73 mmol)を加え、130°Cで4時間加熱攪拌した。室温まで放冷  
5 後、反応溶液を飽和重曹水-酢酸エチルに分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、  
無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー(富士シリシアNH, ヘキサン:酢酸エチル=2:3~酢酸エチル~  
酢酸エチル:メタノール=95:5)にて精製した。得られた淡黄色油状物をジ  
エチルエーテルにて固化、結晶をジエチルエーテルに懸濁、濾取、結晶をジエチ  
10 ルエーテルで洗浄、乾燥することにより、無色結晶として標記化合物(171 mg,  
0.464 mmol, 35.7%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.77 (1H, s), 6.40 (2H, brs), 6.74 (1H,  
d, J=3.6 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.38 (2H,  
t, J=7.6 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.64 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.04 (1H, s),  
15 8.05 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, s), 10.04 (1H, s).

[0 4 8 2]

実施例 2 0 4 5-(5-シアノ-2-(((4-(ピロリジン-1-イル) ピペ  
リジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルアミノ) インドー  
ル-1-カルボン酸 フェニルアミド

5-(2-アミノ-5-シアノピリジン-4-イルアミノ) インドール-1-カ  
20 ルボン酸 フェニルアミド (60 mg, 0.16 mmol、製造例 2 0 3-1)、トリエチル  
アミン(0.056 ml, 0.41 mmol)、クロロギ酸フェニル(0.082 ml, 0.66 mmol)、4-  
(ピロリジン-1-イル) ピペリジン(126 mg, 0.81 mmol)を用いて実施例 2 0  
3と同様の反応を行い、無色結晶として標記化合物 (73 mg, 0.13 mmol, 82 %)  
25 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.17-1.28 (2H, m), 1.62 (4H, m), 1.73 (2H,

m), 2.07 (1H, m), 2.42 (4H, m), 2.80 (2H, m), 3.87 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (3H, m), 7.48 (1H, s), 7.64 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.07 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.30 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.20 (1H, brs), 10.06 (1H, s).

5 ESI-MS : 549.48 (M+H).

[0483]

実施例 205 5-(N-(2-(3-(3-ジエチルアミノプロピル)ウレイド)-5-シアノピリジン-4-イル)-N-メチルアミノ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

10 5-(N-(2-アミノ-5-シアノピリジン-4-イル)-N-メチルアミノ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド(13 mg, 0.041 mmol)、クロロギ酸フェニル(0.011 ml, 0.089 mmol)、トリエチルアミン(0.014 ml, 0.10 mmol)、N,N-ジエチル-1,3-ジアミノプロパン(0.032 ml, 0.21 mmol)を用いて実施例 203 と同様の反応を行うことにより、無色結晶として標記化合物(13 mg, 15 0.027 mmol, 67 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.53 (2H, m), 2.41 (6H, m), 2.82 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.14 (2H, m), 3.29 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.09 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.74 (1H, brs), 7.84 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.15 (1H, m), 8.23 20 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.27 (1H, s).

ESI-MS : 477.40 (M+H).

[0484]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 205-1 5-(N-(2-アミノ-5-シアノピリジン-4-イル)-N-メチルアミノ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

25 2-アミノ-4-クロロ-5-シアノピリジン(27 mg, 0.18 mmol、製造例 215

ー 2)、5-(N-メチルアミノ)インドール-1-カルボン酸 メチルアミド(30 mg, 0.15 mmol)、ピリジン塩酸塩(38 mg, 0.38 mmol)を用いて製造例 203-1 と同様の手法により、無色結晶として標記化合物(13 mg, 0.041 mmol, 35.7 %)を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.77 (1H, s), 6.40 (2H, brs), 6.74 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.13 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz), 7.38 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.04 (1H, s), 8.05 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.35 (1H, s), 10.04 (1H, s).

[0485]

- 10 実施例 206 N1-メチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 5-2 で合成されたフェニル N-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート(116mg, 0.222mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)  
15 溶液にアゼチジン塩酸塩(104mg, 1.11mmol)とトリエチルアミン(0.155ml, 1.11mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し残渣をエーテル-ヘキサン=1:1混合溶媒にて洗浄、固体を濾取して標記化合物(50mg)を結晶として得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.03-2.13 (2H, m), 2.83 (3H, d,  $J=6.2$  Hz), 3.99 (4H, t,  $J=7.9$  Hz), 6.54 (1H, dd,  $J=2.2, 6.7$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J=2.2, 8.3$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=6.7$  Hz), 8.03-8.20 (1H, m), 8.28 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 8.88 (1H, s).

- 25 [0486]

実施例 207 N1-エチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)



アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 55-1 で合成された フェニル N-(4-(1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリロキシ)-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメート (120mg, 0.224 mmol) と、N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml)、アゼチジン塩酸塩 (105mg, 1.12mmol)、トリエチルアミン (0.156ml, 1.12mmol) から実施例 206 と同様な手法により標記化合物 (50mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.19 (3H, t, J=7.9 Hz), 2.04-2.13 (2H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 3.90 (4H, t, J=7.0 Hz), 6.52 (1H, dd, J=1.9, 6.5 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.02 (1H, dd, J=1.9, 8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.42 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.9 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.5 Hz), 8.21 (1H, t, J=6.5 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.88 (1H, s).

[0487]

実施例 208 N1-シクロプロピル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 68 と同様な方法で得られたフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-N-(フェノキシカルボニル)カルバメートとフェニル N-(4-(1-シクロプロピルアミノカルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)カルバメートの混合物 (228mg) に N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml)、アゼチジン塩酸塩 (194mg, 2.07mmol)、トリエチルアミン (0.29ml, 2.08mmol) から実施例 206 と同様な手法により標記化合物 (80mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.59-0.65 (2H, m), 0.70-0.78 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 3.89 (4H, t, J=7.1 Hz), 6.52 (1H, dd, J=2.0, 6.6 Hz), 6.64 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.9 Hz), 8.05 (1H,

d, J=6.6 Hz), 8.23-8.30 (2H, m), 8.87 (1H, s).

[0488]

実施例 209 N1-メチル-5-(2-(((4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 40 で合成された N1-メチル-5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (476mg) のジクロロメタン (3.5ml) 溶液にモルホリン (228mg, 1.64mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (372mg, 1.76mmol)、酢酸 (0.134ml, 2.34mmol) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた固体をエーテル-ヘキサン=1:1 混合溶媒にて洗浄、濾取して標記化合物 (110mg) を結晶として得た。

MS Spectrum (ESI): 479 (M+1), 958 (2M+1).

[0489]

実施例 210 N1-メチル-5-(2-(((4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

実施例 40 で合成された N1-メチル-5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (555mg, 1.36mmol) のジクロロメタン (3.7ml) 溶液にアゼチジン塩酸塩 (179mg, 2.00mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (434mg, 2.05mmol) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた固体をエ

ーテルーヘキサン＝1：1混合溶媒にて洗浄、濾取して標記化合物の結晶（5mg）及び標記化合物を含む混合物 410mg を得た。

MS Spectrum (ESI): 449 (M+1), 897 (2M+1).

[0490]

5 実施例 211 N1-メチルー5-(2-(((4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

10 実施例 40 で合成された N1-メチルー5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (558mg) のジクロロメタン (4ml) 溶液にジエチルアミン (0.199ml, 1.92mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (436mg, 2.06mmol)、酢酸 (0.157ml, 2.74mmol) から実施例 209 と同様な手法により標記化合物 (20mg) を結晶として得た。また標記化合物を含む混合物 180mg を得た。

MS Spectrum (ESI): 465 (M+1).

15 [0491]

実施例 212 N1-メチルー5-(2-(((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド

20 実施例 40 で合成された N1-メチルー5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (500mg) のジクロロメタン (3.5ml) 溶液に 4-ヒドロキシピペリジン (174mg, 1.72mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (389mg, 1.84mmol)、酢酸 (0.141ml, 2.46mmol) から実施例 209 と同様な手法により標記化合物 (100mg) を結晶として得た。

25 MS Spectrum (ESI): 493 (M+1), 985 (2M+1).

[0492]

実施例 2 1 3 N 1-プロピル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)  
アミノ-4-ピリジル) オキシ-1 H-1-インドールカルボキサミド

- 5 N 1-プロピル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1 H-1-インドールカルボキサミド(477mg, 1.54mmol)とテトラヒドロフラン (5 ml)に室温にて懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン (0.536 ml, 3.08 mmol) クロロギ酸フェニル (0.389ml, 3.85 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、これを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣にN, N-ジメチルホルムアミド (3ml)とピロリジン (0.27ml, 3.23mmol) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラム
- 10 クロマト (富士シリシアNH、酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた固体をエーテル-ヘキサン=1 : 1 混合溶媒にて洗浄、濾取して標記化合物の結晶 (40mg) を得た。

- 15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.93 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52-1.65 (2H, m), 1.74-1.82 (4H, m), 3.20-3.40 (6H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.7, 6.3 Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.7, 7.6 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.94 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.08 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.23 (1H, t, J=7.1 Hz), 8.28 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.61 (1H, s).

[ 0 4 9 3 ]

- 20 出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 2 1 3-1 N 1-プロピル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ  
-1 H-1-インドールカルボキサミド

- 25 窒素雰囲気下、国際公開第02/32872号パンフレット記載の4-(1 H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (487mg, 2.16mmol、CAS No. 417722-11-3) のN, N-ジメチルホルムアミド (7ml) 溶液に水素化ナトリウム; 60%oil (104mg, 2.6mmol) を室温攪拌下徐々に加えた。2時間攪

5 拌後フェニルN-プロピルカルバメート (465mg, 2.6mmol) を加え 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNH、酢酸エチル-メタノール系) にて濾過して標記化合物を含む混合物 500mg を得た。

MS Spectrum (ESI): 311 (M+1).

[0494]

実施例 214 N1-イソプロピル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボ  
ニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

10 N1-イソプロピル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (90mg, 0.29mmol) とテトラヒドロフラン (2 ml) に室温にて懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン (0.121 ml, 0.868 mmol) クロロギ酸フェニル (0.08ml, 0.633 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、これを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、  
15 減圧下濃縮した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) とピロリジン (0.2ml, 2.39mmol) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNH、酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた固体をエーテル-ヘキサン=1:1 混合溶媒にて洗浄、濾取して標  
20 記化合物の結晶 (65mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.23 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.75-1.82 (4H, m), 3.28-3.46 (4H, m), 3.98-4.09 1H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4 Hz) 7.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.84-8.00 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8  
25 Hz), 8.61 (1H, s).

[0495]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 2 1 4-1 N 1-イソプロピル-5-(2-アミノ-4-ピリジル) オキシ-1 H-1-インドールカルボキサミド

窒素雰囲気下、国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット記載の 4-(1 H-5-インドリルオキシ)-2-ピリジナミン (482mg, 2.16mmol、C A S N o . 4 1 7 7 2 2-1 1-3) と N, N-ジメチルホルムアミド (7ml)、水素化ナトリウム ; 6 0 %oil (94mg, 2.57mmol)、フェニル N-イソプロピルカルバメート (460mg, 2.57mmol) を用いて製造例 2 1 3-1 と同様な方法で標記化合物の結晶 220mg を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.97-4.08 (1H, m), 5.76 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 5.85 (2H, s), 6.14 (1H, dd,  $J=2.0, 5.6$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.02 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.94-7.96 (2H, m), 8.27 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

[ 0 4 9 6 ]

15 実施例 2 1 5 N 1-メチル-5-(2-(メチルアミノカルボニル) アミノ-5-シアノ-4-ピリジル) オキシ-1 H-1-インドールカルボキサミド

製造例 2 1 5-1 N 1-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル) オキシ-1 H-1-インドールカルボキサミド

6-アミノ-4-(1 H-5-インドリルオキシ) ニコチノニトリル (63mg, 0.252mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解させ、水素化ナトリウム ; 6 0 %oil (11.6mg, 0.29mmol) を室温攪拌下徐々に加えた。30 分攪拌後フェニル N-プロピルカルバメート (49.5mg, 0.277 mmol) を加え 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、酢酸エチル) にて精製して標記化合物 (12mg) 及び N 1-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル) オキシ-1 H-1-インドールカ

20

25

ルボキサミド(17mg)を得た。

N 1-メチル-5-(2-(メチルアミノカルボニル)アミノ-5-シアノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド；

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.58 (3H, d, J = 4.6 Hz), 2.86 (3H, d, J = 4.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.22 (1H, q, J = 4.6 Hz), 8.34 (3H, d, J = 8.3 Hz), 8.59 (1H, s), 9.51 (1H, s).

[0497]

N 1-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド；

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.85 (3H, d, J = 4.9 Hz), 5.59 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.87 (2H, brs), 7.13 (1H, dd, J = 1.6, 8.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.21 (1H, q, J = 4.9 Hz), 8.28 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.5 Hz).

[0498]

製造例 215-2 2-アミノ-4-クロロ-5-ヨードピリジン

2-アミノ-4-クロロピリジン(4.72 g, 36.7mmol)にN,N-ジメチルホルムアミド(47 ml)、N-ヨードスクシンイミド(10.7 g, 47.6mmol)を加えて終夜攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて、有機相を分離し濃縮後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、エーテル-ヘキサン=1:1混合溶媒を加え固体を濾取して標記化合物(7.0g, 27.5mmol)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.56 (2H, brs), 6.68 (1H, s), 8.32 (1H, s).

[0499]

製造例 215-3 2-アミノ-4-クロロ-5-シアノピリジン

製造例 215-2 で合成した 2-アミノ-4-クロロ-5-ヨードピリジン(1.93g, 7.58mmol)に 1-メチル-2-ピロリドン(20ml)、シアン化亜鉛(0.49

g, 4.17mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(1.3 g, 1.12mmol)を加えて 130-135℃で5時間攪拌した。反応系に約 0.28%のアンモニア水 100ml、酢酸エチルを加えて有機層を分離し飽和食塩水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(富士シリシアNH、酢酸エチル)にて濾過して減圧濃縮し、残渣にエーテル-ヘキサン=1:1混合溶媒を加えて攪拌し、固体を濾取して標記化合物の結晶(680mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.03 (2H, brs), 6.58 (1H, s), 8.32 (1H, s).

MS Spectrum (EI): 153(M).

[0500]

製造例 215-4 6-アミノ-4-(1H-5-インドリルオキシ)ニコチノニトリル

5-ヒドロキシインドール(313mg, 2.35mmol)をジメチルスルホキシド(3 ml)に溶解させ、室温攪拌下水素化ナトリウム(90 mg, 2.25mmol)を徐々に加えた。

1時間攪拌後製造例 215-3で合成した 2-アミノ-4-クロロ-5-シアノピリジン(300mg, 1.96mmol)を加え、120℃に加熱し、4時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(富士シリシアNH、酢酸エチル)に付して目的物を含むフラクションを減圧濃縮しエーテルを加え、固体を濾取して、減圧乾燥し標記化合物(95mg, 0.38 mmol, 59%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.59 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.82 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J = 2.0, 9.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.46 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.26 (1H, s), 11.30 (1H, s).

[0501]

実施例 216 N1-メチル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)



アミノ-5-シアノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

- 実施例 2 1 5 で合成した N 1-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (20mg) とテトラヒドロフラン (0.5ml) に室温にて懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン (0.121 ml, 0.868 mmol) クロロギ酸フェニル (0.08ml, 0.633 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、これを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣の一部 (14mg) に N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml)、ピロリジン (0.013ml) を加え室温にて終夜攪拌した。
- 10 反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、酢酸エチル-メタノール系) にて精製した。得られた固体をエーテル-ヘキサン = 1 : 1 混合溶媒にて洗浄、濾取して標記化合物の結晶 (6mg) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.74 (4H, brs), 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.15-3.40 (4H, m), 6.72 (1H, d, J = 4.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 1.9, 8.4Hz), 7.37 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 4.7 Hz), 8.20-8.26 (1H, m), 8.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.63 (1H, s), 9.28 (1H, brs).

[ 0 5 0 2 ]

- 実施例 2 1 7 N 1-メチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ-5-シアノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド

- 実施例 2 1 5 で合成した N 1-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド (15mg, 0.049mmol) とテトラヒドロフラン (0.5ml) に室温にて懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン (17 μl, 0.122mmol) クロロギ酸フェニル (14 μl, 0.072mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、これを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無

水硫酸ナトリウムで乾燥，減圧下濃縮した。残渣の一部(14mg)にN，N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン(28mg, 0.18mmol)を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(富士シリシアNH、酢酸エチル-メタノール系)にて精製した。得られた固体をエーテル-ヘキサン=1:1混合溶媒にて洗浄、濾取して標記化合物の結晶(6mg)を得た。

MS Spectrum (ESI): 488 (M+1), 975 (2M+1).

[0503]

10 実施例 218 N1-メチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-5-シアノ-4-ピリジル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド(50mg, 0.16mmol)をテトラヒドロフラン(1ml)に室温にて懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン(0.057 ml, 0.41mmol) クロロギ酸フェニル(0.041ml, 0.325mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加えこれを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣にN，N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)、4-(1-ピロリジニル)ピペリジン(100mg, 0.648mmol)を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(富士シリシアNH、酢酸エチル-メタノール系)にて精製し標記化合物(65mg, 0.134mmol)を得た。

MS Spectrum (ESI): 487 (M+1).

[0504]

25 出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 218-1 N1-メチル-5-ニトロ-1H-1-インドールカルボ

キサミド

5-ニトロインドール (0.841g, 5.19mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) 溶液に水素化ナトリウム ; 60%oil (228mg, 5.7 mmol) を室温攪拌下徐々に加え、フェニルN-メチルカルバメート (1.02g, 6.74mmol) を加え終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン-酢酸エチル系→酢酸エチル) にて精製して標記化合物 600mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.88 (3H, d, J = 4.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 8.36-8.43 (2H, m), 8.59 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0505]

製造例 218-2 N1-メチル-5-アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 218-1 で合成した N1-メチル-5-ニトロ-1H-1-インドールカルボキサミド (0.32g, 1.46mmol) にメタノール 6ml、水 2ml、鉄 0.32g、塩化アンモニウム 0.64g を加え、2 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。セライト濾過、減圧下濃縮し標記化合物 210mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.79 (3H, d, J = 4.4 Hz), 4.73 (2H, brs), 6.48 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.80-7.88 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz).

[0506]

製造例 218-3 N1-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル) アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例 2 1 8 - 2 で合成した N 1 - メチル - 5 - アミノ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド (198mg, 1.05mmol) に製造例 2 1 5 - 3 で合成した 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - シアノピリジン (123mg, 0.80 mmol)、エトキシエタノール (3 ml)、ピリジン塩酸塩 (186mg, 1.60mmol) を加え 1 3 0 °C にて 3 時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン - 酢酸エチル系 → 酢酸エチル) にて精製して標記化合物 (110mg, 0.359mmol) を得た。

MS Spectrum (ESI): 307 (M+1).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.84 (3H, d, J = 4.4 Hz), 5.75 (1H, s), 6.39 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 3.2Hz), 7.13 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.08-8.14 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.30 (1H, s).

[ 0 5 0 7 ]

実施例 2 1 9    N 1 - メチル - 5 - ( 2 - ( 3 - ( 2 - ジエチルアミノエチル) ウレイド) アミノ - 5 - シアノ - 4 - ピリジル) アミノ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

製造例 2 1 8 - 3 で合成した N 1 - メチル - 5 - ( 2 - アミノ - 5 - シアノ - 4 - ピリジル) アミノ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド (36mg, 0.12mmol) をテトラヒドロフラン (2ml) に室温にて懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン (0.1 ml, 0.72mmol)    クロロギ酸フェニル (0.037ml, 0.29mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加えこれを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣に N, N - ジメチルホルムアミド (0.5ml)、N, N - ジエチルアミノエチルアミン (0.1ml) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシア NH、

酢酸エチル-メタノール系) にて精製し標記化合物 (25mg, 0.056mmol) を得た。

MS Spectrum (ESI): 449 (M+1).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J = 6.8 Hz), 2.37-2.50 (6H, m), 2.84 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.10 (2H, q, J = 6.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.05 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.70 (1H, brs), 7.84 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.14 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.21 (1H, s).

[0508]

実施例 220 N1-ジエチル-2-メチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ-5-シアノ-4-ピリジル) アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

N1-ジエチル-2-メチル-5-(2-アミノ-5-シアノ-4-ピリジル) アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド (84mg, 0.249mmol) をテトラヒドロフラン (1ml) に室温にて懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン (0.2 ml, 1.43mmol) クロロギ酸フェニル (0.079ml, 0.626mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加えこれを酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣 128mg のうち 80mg にN, N-ジメチルホルムアミド (0.5ml)、4-(1-ピロリジニル) ピペリジン (173mg, 0.111mmol) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (富士シリシアNH、酢酸エチル-メタノール系) にて精製し標記化合物 (45mg, 0.083mmol) を得た。

MS Spectrum (ESI): 543.5 (M+1).

[0509]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 220-1 N1-ジエチル-2-メチル-5-ニトロ-1H-1-イ

インドールカルボキサミド

2-メチル-5-ニトロインドール(0.841g, 5.19mmol)のN,N-ジメチルホルム  
 アミド(0.5ml)溶液に水素化ナトリウム; 60%oil(94mg)を室温攪拌下徐々  
 5 に加えジエチルカルバモイルクロリド(0.341ml)を加え70℃に加熱して4時間  
 攪拌した。反応液を室温に戻して、酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和  
 食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカ  
 ゲルカラムクロマト(富士シリシアNH、ヘキサン-酢酸エチル系→酢酸エチル)  
 にて精製して標記化合物420mgを得た。

MS Spectrum (ESI): 330 (M+55).

10 [0510]

製造例220-2 N1-ジエチル-2-メチル-5-アミノ-1H-1-イン  
 ドールカルボキサミド

製造例220-1のN1-メチル-5-ニトロ-1H-1-インドールカルボキ  
 サミド(415mg, 1.46mmol)にメタノール8ml、水2ml、鉄粉0.42g、塩化アンモニ  
 15 ウム0.84gを加え、2時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有  
 機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。セライト濾過、  
 減圧下濃縮し標記化合物322mgを得た。

MS Spectrum (ESI): 246 (M+1).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.10 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.28 (3H, s),  
 20 3.25-3.40 (4H, m), 4.92 (2H, brs), 6.10 (1H, t, J = 0.8 Hz), 6.51 (1H, dd,  
 J = 2.4, 8.4Hz), 6.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz).

[0511]

製造例220-3 N1-ジエチル-2-メチル-5-(2-アミノ-5-シア  
 ノ-4-ピリジル)アミノ-1H-1-インドールカルボキサミド

製造例220-2のN1-ジエチル-2-メチル-5-アミノ-1H-1-イン  
 ドールカルボキサミド(320mg, 1.31mmol)に製造例215-3の2-アミノ-4

5 ークロロー5ーシアノピリジン(140mg, 0.92 mmol)、エトキシエタノール(2.5 ml)、  
ピリジン塩酸塩(223mg, 1.92mmol)を加え130℃にて3時間攪拌した。室温ま  
で放冷した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて分  
配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留  
去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト(ヘキサンー酢酸エチル系→酢酸エチル)  
にて精製して標記化合物(110mg, 0.359mmol)を得た。

MS Spectrum (ESI): 363 (M+1).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.05-1.20 (6H, m), 2.36 (3H, s), 3.25-3.40  
(4H, m), 5.68 (1H, s), 6.35-6.37 (3H, m), 7.02 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.19  
10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.0 Hz) 8.01 (1H, s), 8.22 (1H, s).

[0512]

実施例221 5-(5-ヨード-2-(3-メチルウレイド)ピリミジン-4-  
イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド

15 フェニル N-(5-ヨード-4-(1-メチルアミノカルボニル-1H-イン  
ドール-5-イルオキシ)ピリミジン-2-イル)-N-(フェノキシカルボニ  
ル)カルバメート(597 mg, 0.919 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3.0  
ml)に溶解させ、0℃攪拌下に40%メチルアミン-メタノール溶液(1.0 mL)  
を加え、その温度を保ちながら、さらに30分間攪拌した。反応終了液に水(10 mL)  
を加え、析出した結晶を濾取し、水、メタノール、ジエチルエーテルで洗浄後、  
20 温風乾燥することにより、標記化合物(367 mg, 0.787 mmol, 86%)を白色結晶  
として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.04 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.85 (3H, d, J  
= 4.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.52  
(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.61 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.20 (1H, m),  
25 8.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.69 (1H, s), 9.78 (1H, brs).

[0513]

出発原料は以下の方法で合成した。

製造例 2 2 1—1 N 1—メチル—5—（2—アミノ—4—ピリミジル）オキシ—1 H—1—インドールカルボキサミド

5 製造例 1—2 で合成された 4—（1 H—5—インドリルオキシ）—2—ピリミジナミン（413 mg, 1.83 mmol）と製造例 2—1 で合成されたフェニル N—メチルカルバメート（332 mg, 2.20 mmol）から、製造例 1—3 と同様な手法により標記化合物（302 mg, 1.07 mmol, 58 %）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.84 (3H, d, J = 4.0 Hz), 6.06 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.57 (2H, brs), 6.67 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.08 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.14 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 8.8 Hz).

[ 0 5 1 4 ]

製造例 2 2 1—2 N 1—メチル—5—（2—アミノ—5—ヨード—4—ピリミジル）オキシ—1 H—1—インドールカルボキサミド

15 N 1—メチル—5—（2—アミノ—4—ピリミジル）オキシ—1 H—1—インドールカルボキサミド（302 mg, 1.07 mmol）と N—ヨードスクシンイミド（301 mg, 1.34 mmol）を N, N—ジメチルホルムアミド（3.0 ml）に溶解させ、室温攪拌下に 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：ヘキサン＝2：1）により精製し、標記化合物（224 mg, 0.547 mmol, 51 %）を黄色結晶として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.84 (3H, d, J = 4.4 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.72 (2H, brs), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.15 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, s).

[ 0 5 1 5 ]



製造例 2 2 1—3 フェニル N—(5—ヨード—4—(1—メチルアミノカル  
ボニル—1 H—インドール—5—イルオキシ) ピリミジン—2—イル)—N—(フ  
エノキシカルボニル) カルバメート

5 N 1—メチル—5—(2—アミノ—5—ヨード—4—ピリミジル) オキシ—1 H  
—1—インドールカルボキサミド (205 mg, 0.500 mmol) を テトラヒドロフラン  
(5.0 mL) に懸濁させ、攪拌下トリエチルアミン (0.209 mL, 1.50 mmol) を加え  
た。これを氷冷し、クロロギ酸フェニル (0.188 mL, 1.50 mmol) を加え、室温で  
3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和重曹水で分配し、有機層を飽和重曹  
10 水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、得ら  
れた粗生成物を酢酸エチル—ヘキサンから結晶を析出させて濾取、通風乾燥する  
ことにより、標記化合物 (207 mg, 0.319 mmol, 64 %) を白色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.09 (3H, d, J = 4.8 Hz), 5.56 (1H, m), 6.56  
(1H, d, J = 3.6 Hz), 6.98–7.14 (4H, m), 7.17–7.34 (6H, m), 7.36–7.42 (2H,  
m), 7.68 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.74 (1H, s).

15 [0 5 1 6]

参考例 1 N 1—シクロプロピル—5—((2—((2—クロロエチルアミノ) カ  
ルボニル) アミノ)—4—ピリジル) オキシ)—1 H—1—インドールカルボキサ  
ミド

20 国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット記載の N 1—シクロプロピル—5  
—((2—アミノ—4—ピリジル) オキシ)—1 H—1—インドールカルボキサミ  
ド (400mg、CAS No. 4 1 7 7 2 2—1 2—4)、2—クロロエチルイソシ  
ナネート 150mg、テトラヒドロフラン 5ml を 80°C で 1.5 時間攪拌した。室温に戻  
しシリカゲルを加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを充填し  
たドライカラムにチャージし、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチ  
25 ル= 1 : 1 ついで酢酸エチル) にて精製した。280mg の無色粉末を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.57–0.63 (2H, m), 0.70–0.75 (2H, m),

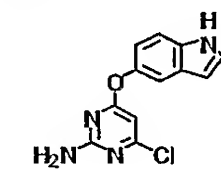
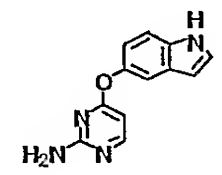
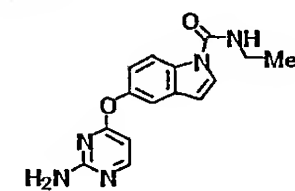
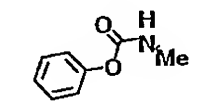
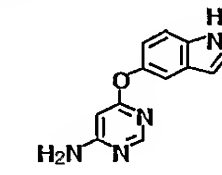
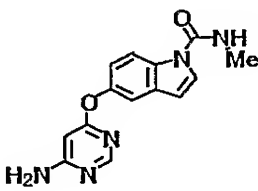
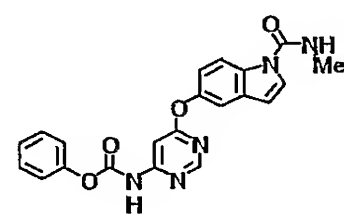
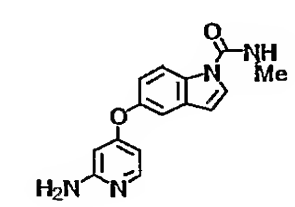
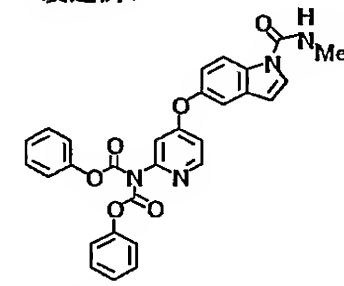
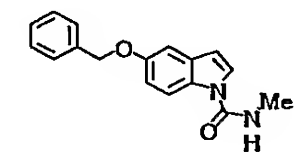
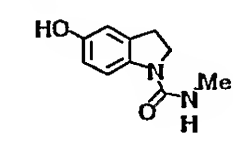
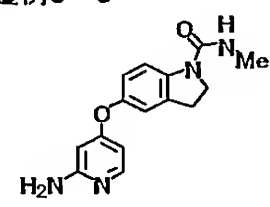
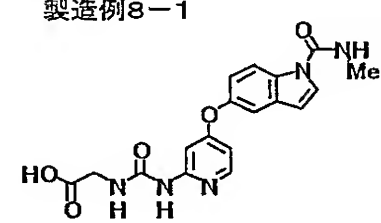
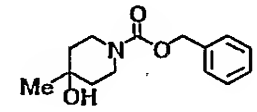
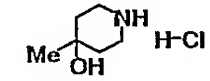
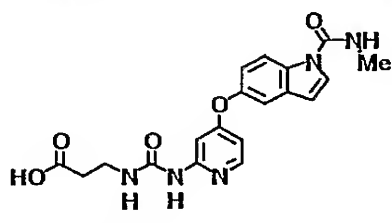
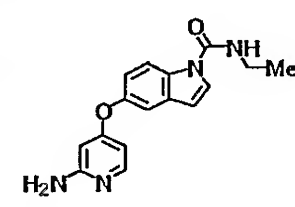
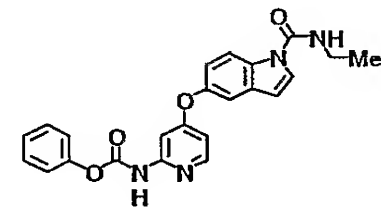
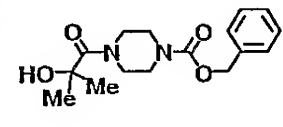
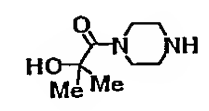
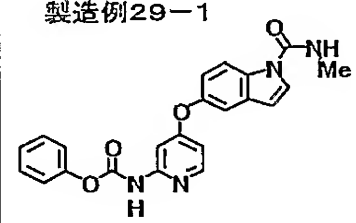
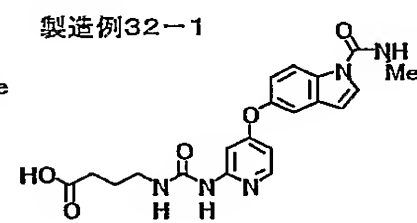
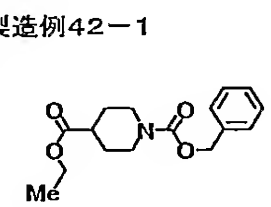
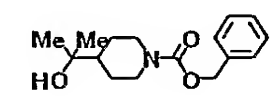
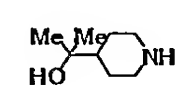
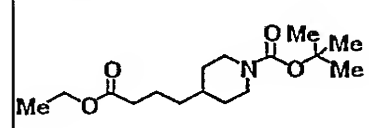
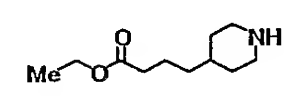
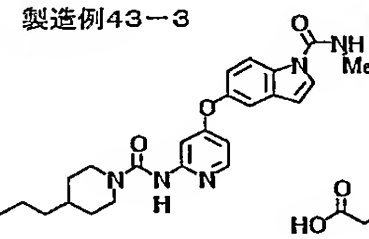
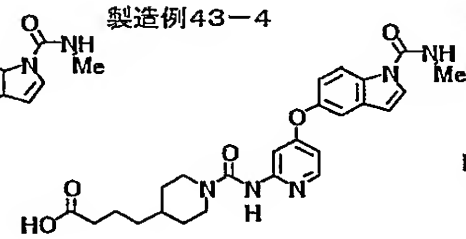
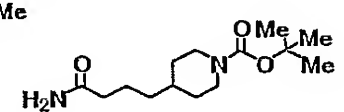
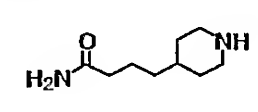
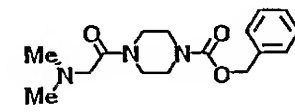
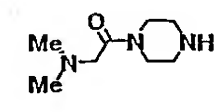
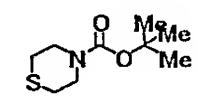
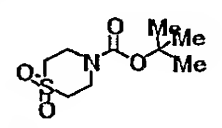
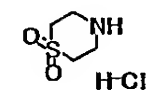
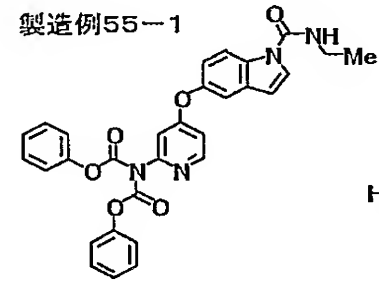
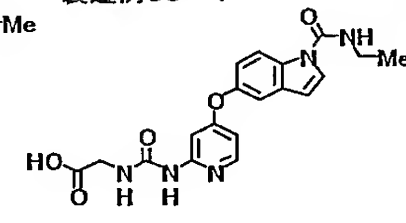
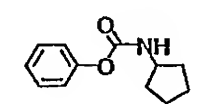
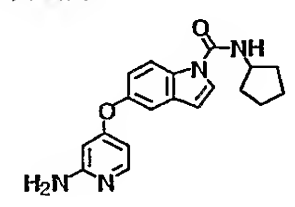
2.73-2.80 (1H, m), 3.42 (2H, q, J= 6.0Hz), 3.61 (2H, t, J= 6.0Hz), 6.52 (1H, dd, J= 5.6Hz, 2.4Hz), 6.65 (1H, d, J= 3.6Hz), 6.85 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.04 (1H, dd, J= 8.8Hz, 2.4Hz), 7.35 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.86 (1H, d, J= 3.6Hz), 8.04 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.27 (1H, s), 8.28 (1H, d, J= 8.8Hz), 8.34 (1H, brs),  
5 9.19 (1H, s).

[ 0 5 1 7 ]

以上の製造例、実施例および参考例において得られた化合物の構造式を以下の表 5 ～表 1 7 に示す。

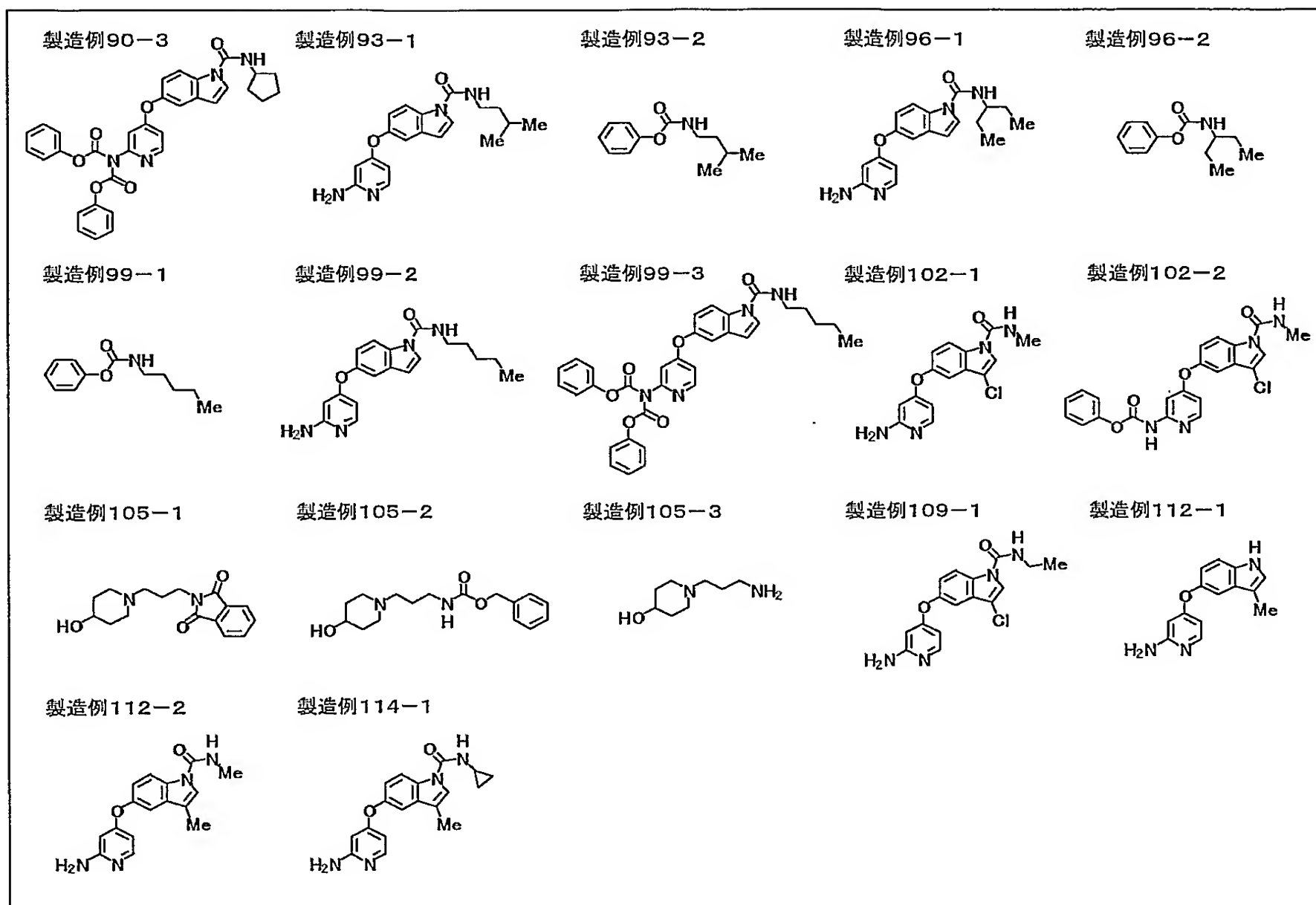
[ 0 5 1 8 ]

[表 5]

製造例1-1 	製造例1-2 	製造例1-3 	製造例2-1 	製造例2-2 
製造例2-3 	製造例2-4 	製造例5-1 	製造例5-2 	製造例5-3 
製造例5-4 	製造例5-5 	製造例8-1 	製造例8-2 	製造例8-3 
製造例26-1 	製造例27-1 	製造例27-2 	製造例28-1 	製造例28-2 
製造例29-1 	製造例32-1 	製造例42-1 	製造例42-2 	製造例42-3 
製造例43-1 	製造例43-2 	製造例43-3 	製造例43-4 	製造例44-1 
製造例44-2 	製造例51-1 	製造例51-2 	製造例54-1 	製造例54-2 
製造例54-3 	製造例55-1 	製造例59-1 	製造例90-1 	製造例90-2 

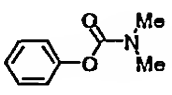
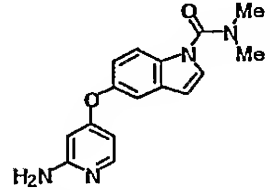
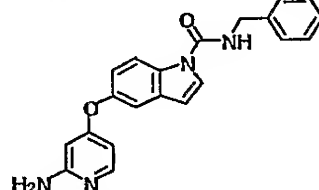
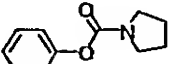
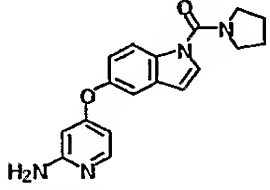
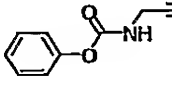
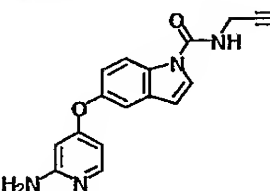
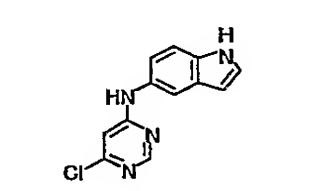
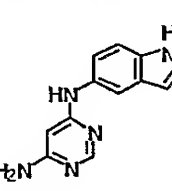
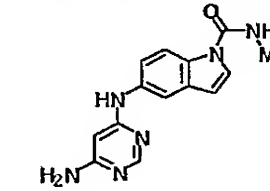
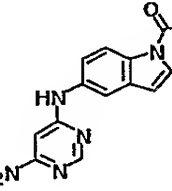
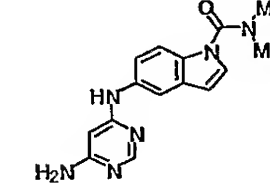
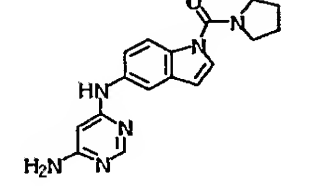

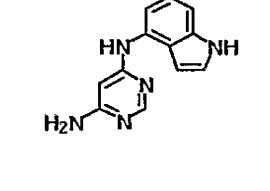
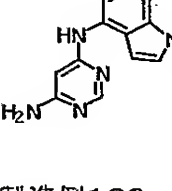
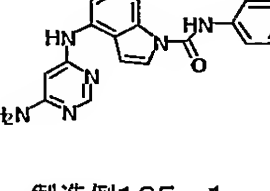

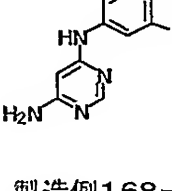
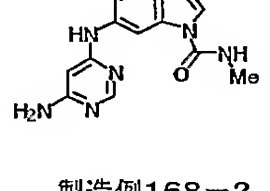
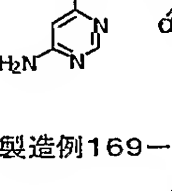
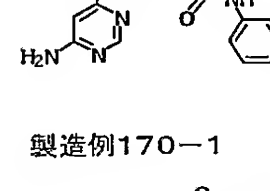
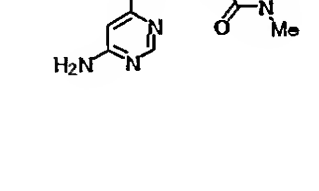
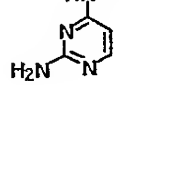
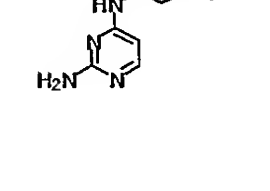
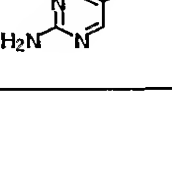
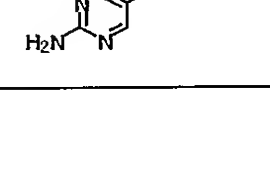
[ 0 5 1 9 ]

[表 6]



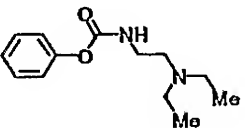
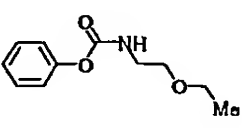
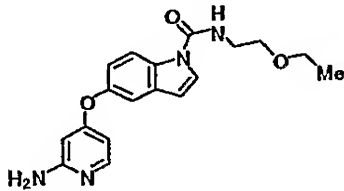
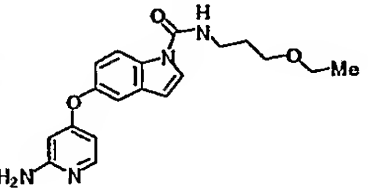
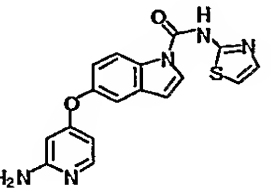
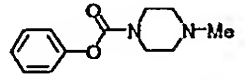
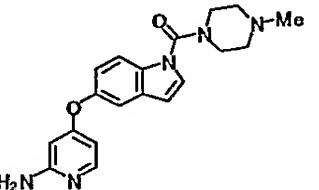
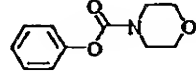
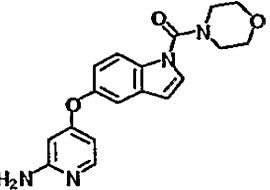
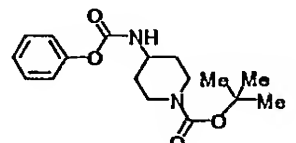
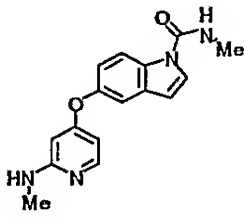
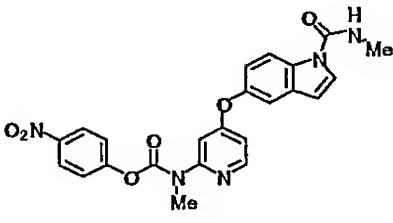
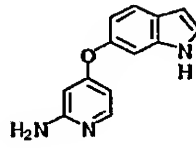
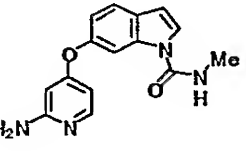
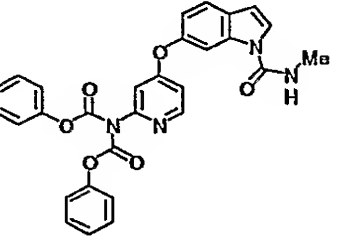
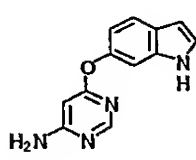
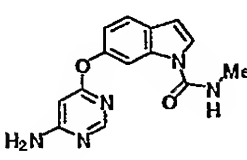
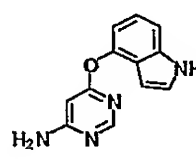
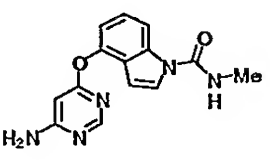
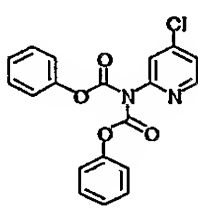
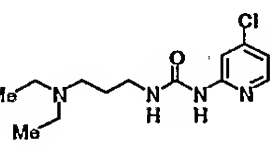
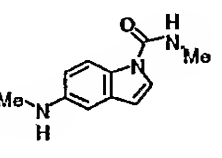
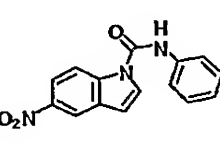
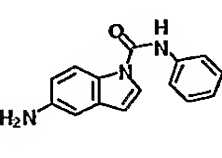
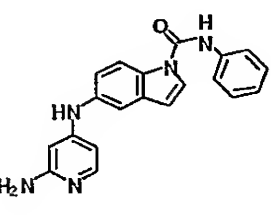
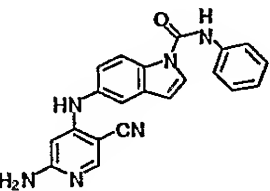
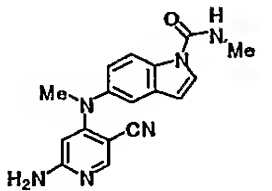
[ 0 5 2 0 ]

[表 7]

製造例131-1 	製造例131-2 	製造例134-1 	製造例135-1 	製造例135-2 
製造例137-1 	製造例137-2 	製造例140-1 	製造例140-2 	製造例140-3 
製造例146-1 	製造例149-1 	製造例151-1 	製造例156-1 	製造例156-2 
製造例156-3 	製造例159-1 	製造例161-1 	製造例161-2 	製造例161-3 
製造例163-1 	製造例165-1 	製造例167-1 	製造例168-1 	製造例168-2 
製造例169-1 	製造例170-1 			

[ 0 5 2 1 ]

[表 8]

製造例 171-1	製造例 172-1	製造例 172-2	製造例 174-1	製造例 176-1
				
製造例 178-1	製造例 178-2	製造例 179-1	製造例 179-2	製造例 181-1
				
製造例 183-1	製造例 184-1	製造例 187-1	製造例 187-2	製造例 187-3
				
製造例 191-1	製造例 191-2	製造例 195-1	製造例 195-2	製造例 199-1
				
製造例 199-2	製造例 200-1	製造例 201-1	製造例 202-2	製造例 201-3
				
製造例 203-1	製造例 205-1			
				

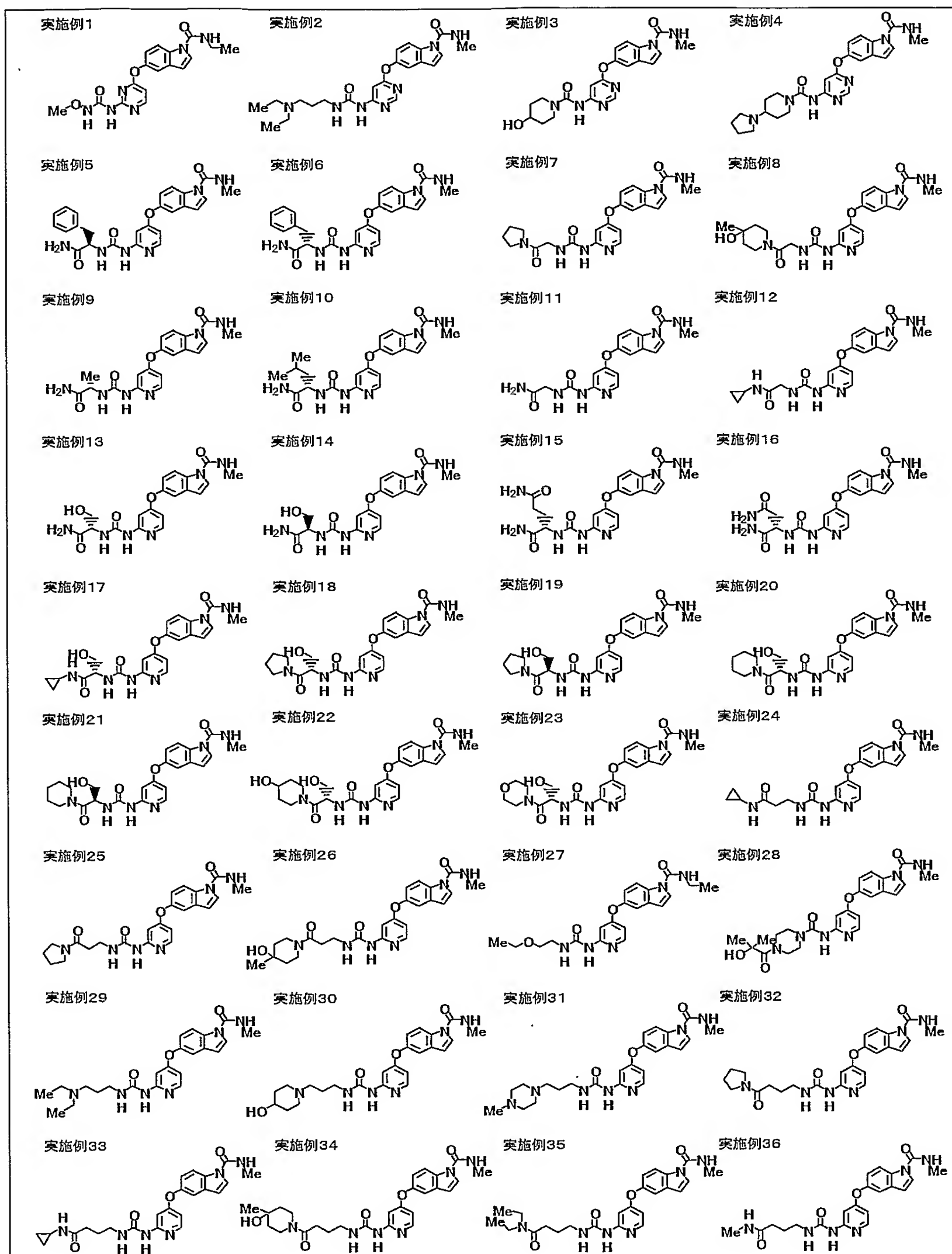
[ 0 5 2 2 ]

[表 9]

製造例213-1	製造例214-1	製造例215-1	製造例215-2	製造例215-3
製造例215-4	製造例218-1	製造例218-2	製造例218-3	製造例220-1
製造例220-2	製造例220-3	製造例221-1	製造例221-2	製造例221-3

[0523]

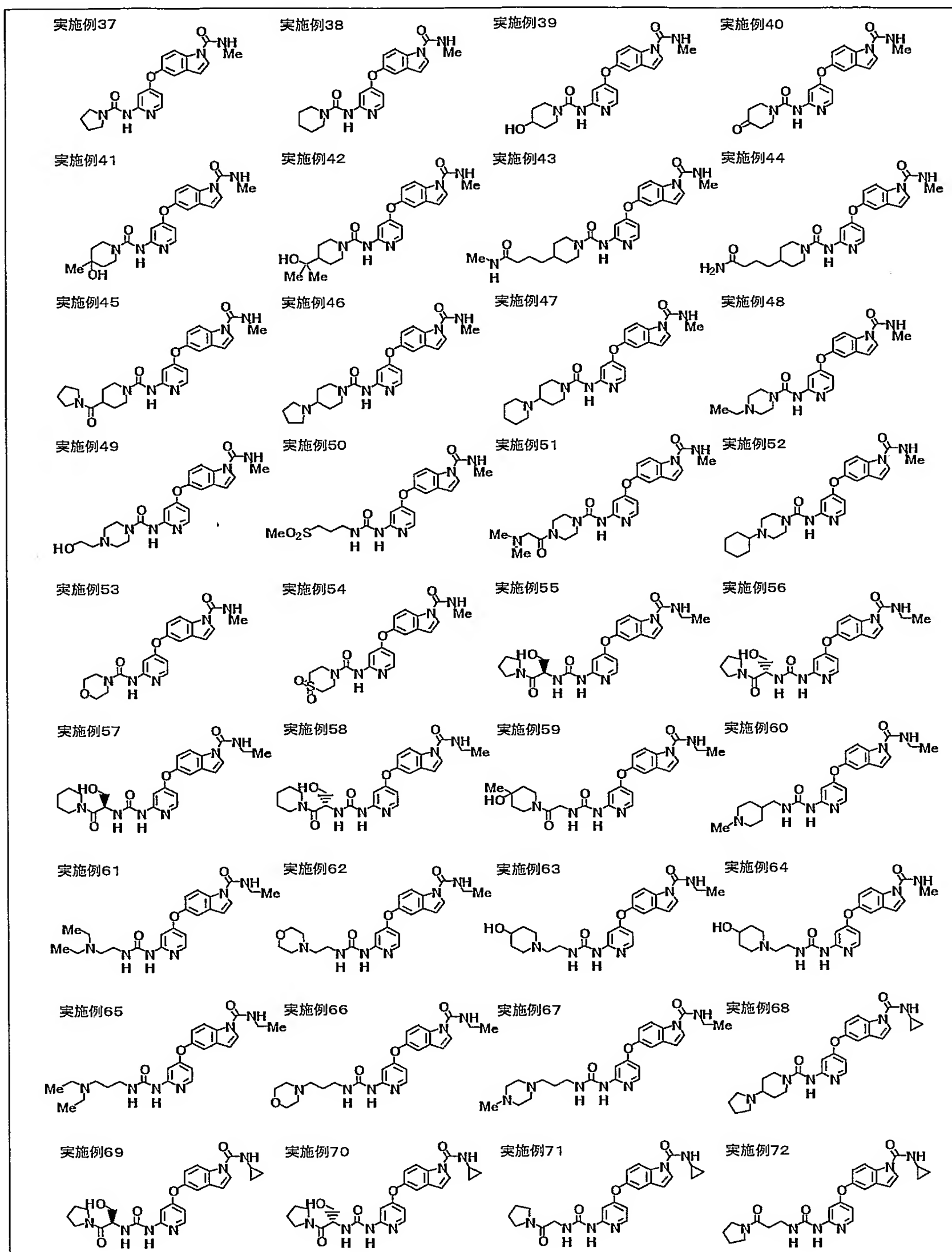
[表10]





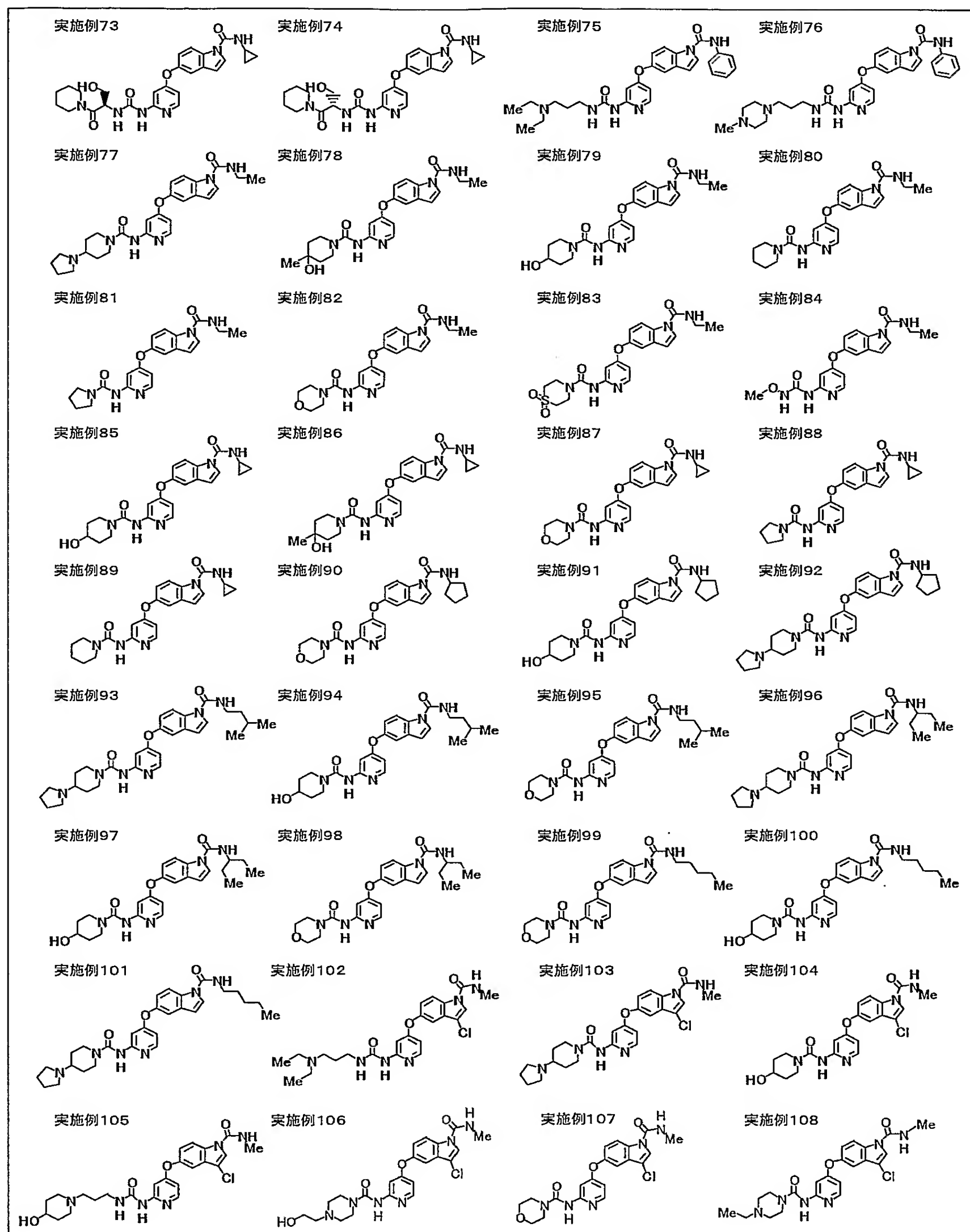
[0524]

[表 11]



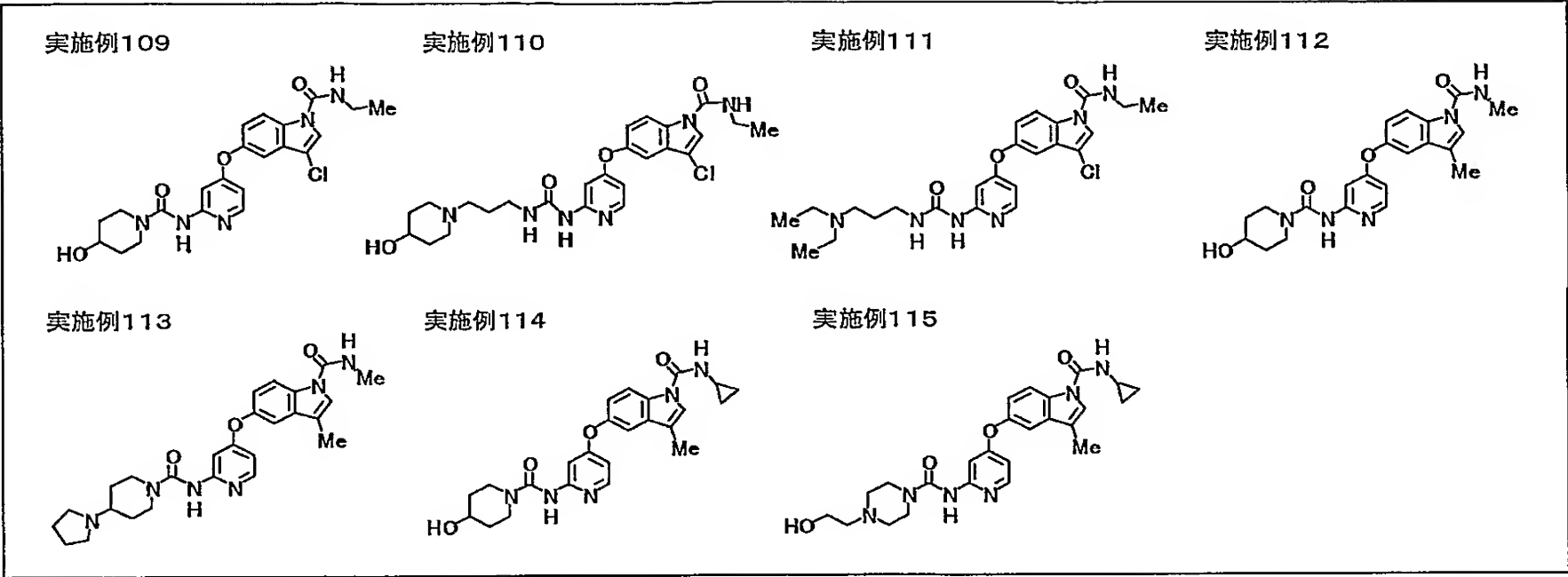
[0525]

[表 12]



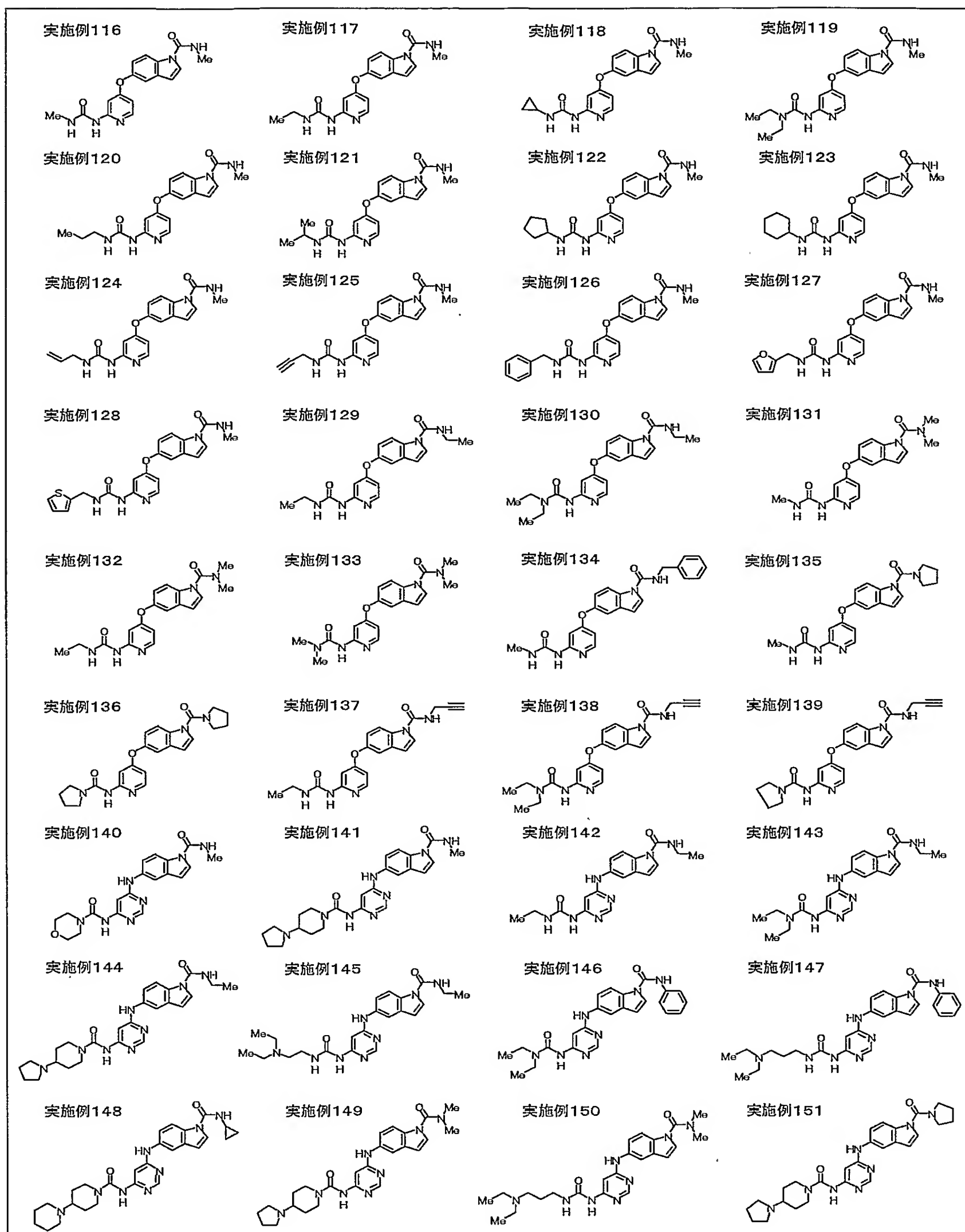
[ 0 5 2 6 ]

[表 1 3]



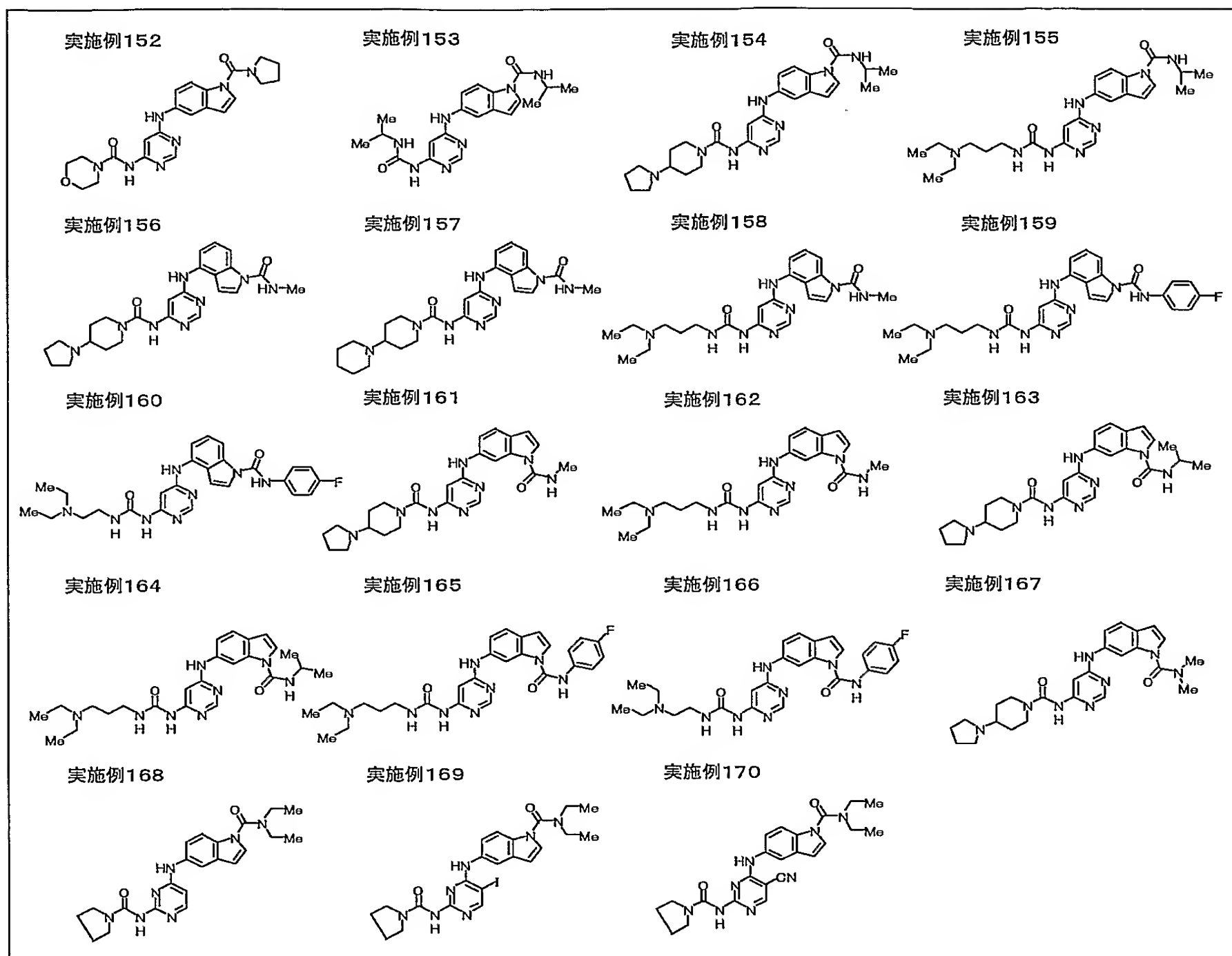
[ 0 5 2 7 ]

[表 1 4]



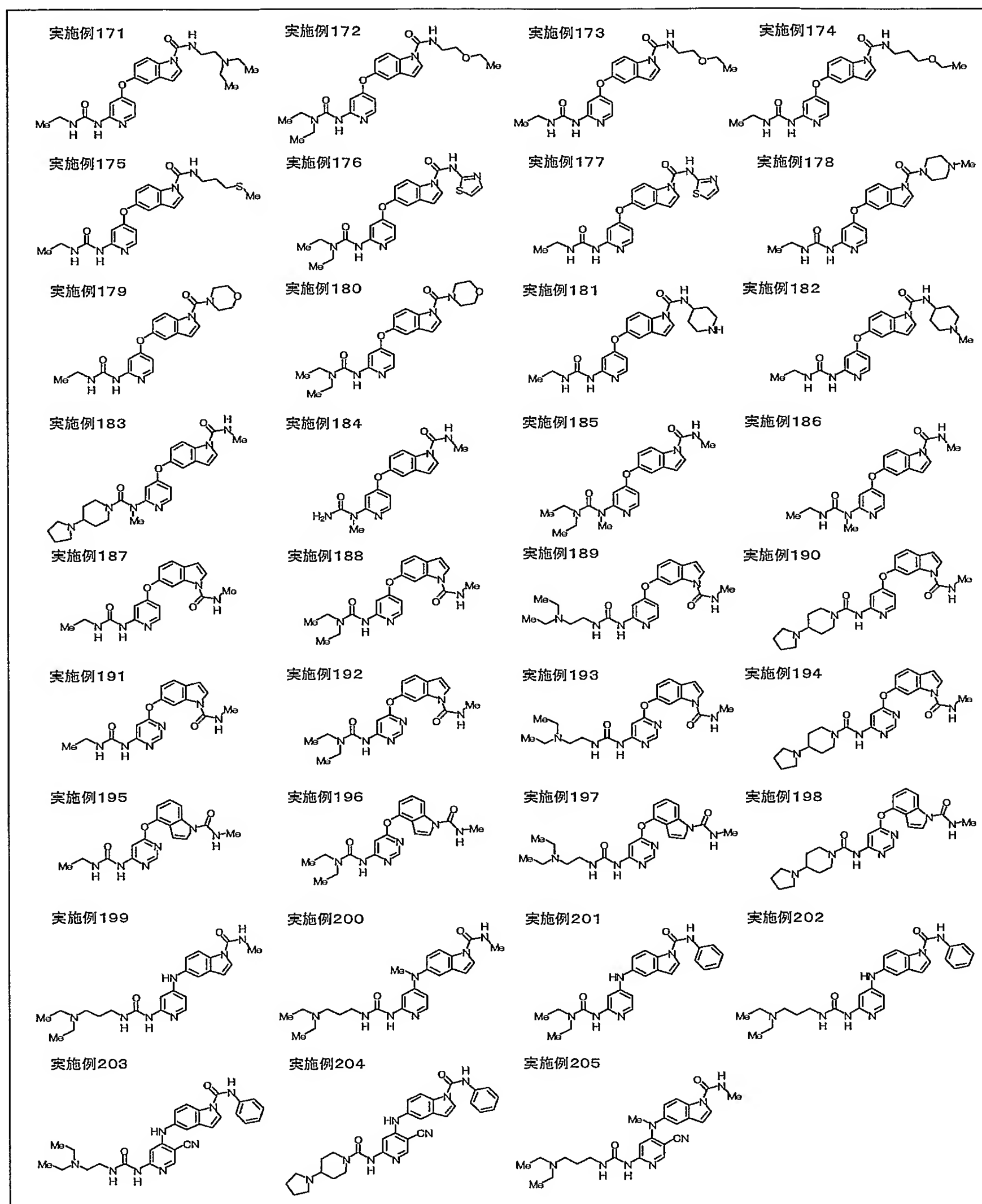
[0528]

[表15]



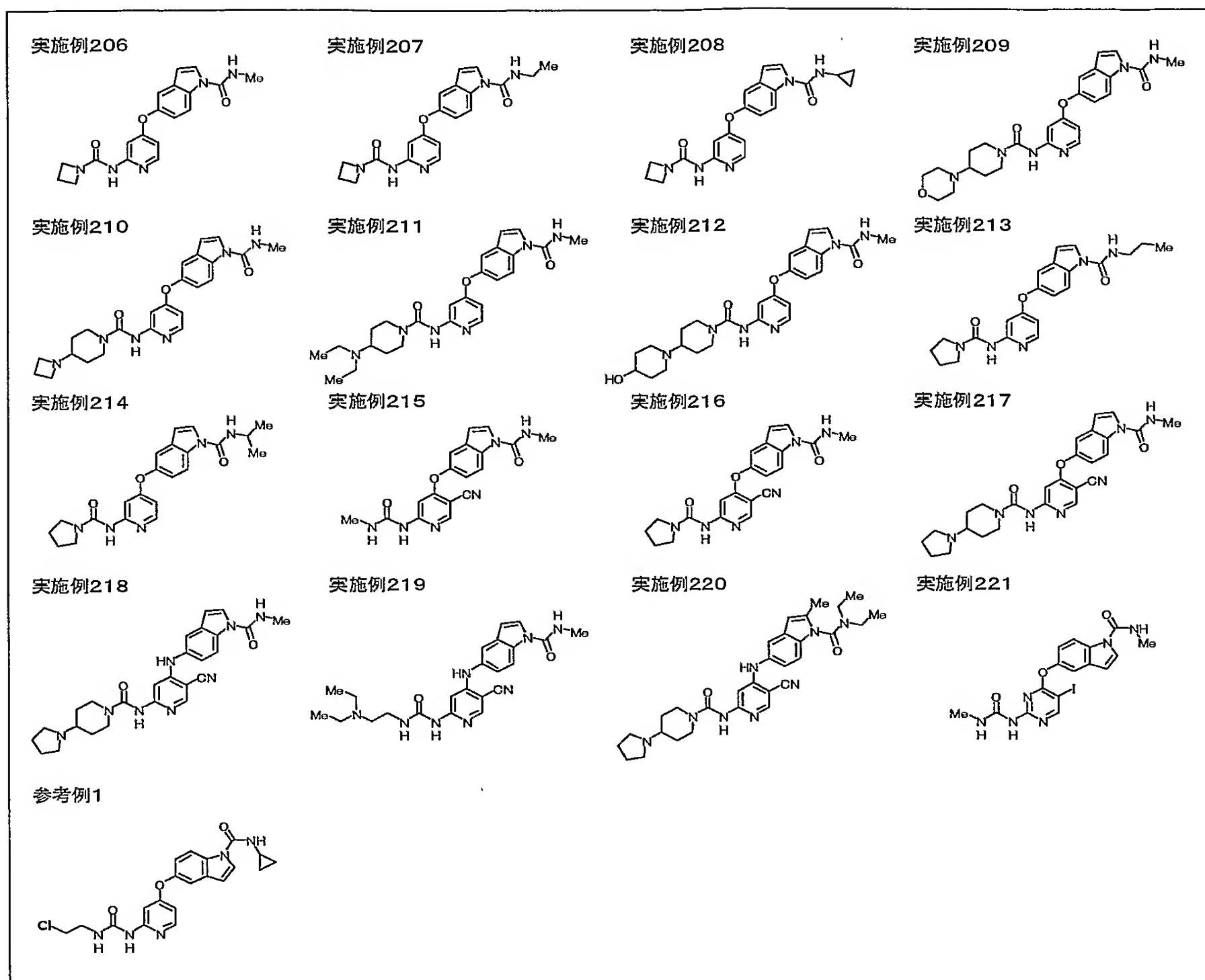
[ 0 5 2 9 ]

[表 1 6]



[ 0 5 3 0 ]

[表 1 7]



## 5 産業上の利用可能性

[ 0 5 3 1 ]

本発明により、(1) VEGFならびにFGFによって誘導される血管内皮細胞の管腔形成の強力な抑制作用、(2) VEGFならびにFGFに対する受容体キナーゼの強い抑制作用などの作用を有し、かつ医薬としても有用性の高い新規な化合物を供給することが可能となる。

[ 0 5 3 2 ]

なお、内皮細胞の管腔形成は血管新生における重要なプロセスであり、その阻害作用を有する化合物は血管新生抑制作用を有する。さらに、生体における血管新生は V E G F ならびに F G F を代表とする複数の血管新生因子の相加・相乗的な作用により進行することが知られている ( Koolwijk P, van Erck MGM, de Vree WJA, Vermeer MA, Weich HA, Hane maaijer R, van Hinsbergh VWM. Cooperative effect of TNF-alpha, bFGF and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase activity. J. Cell Biol. 1996, 132, P1177-1188.)。

## [ 0 5 3 3 ]

したがって、癌細胞などにより産生される V E G F ならびに F G F により誘導される管腔形成を抑制する本発明化合物は生体において強力な血管新生阻害作用を示すことが期待され、血管新生阻害剤として極めて有用である。また、本発明に係る化合物は、血管新生阻害剤として極めて有用であり、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤、血管新生阻害剤、抗腫瘍剤、血管腫治療剤、癌転移抑制剤、網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤、炎症性疾患治療剤、変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾癬、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患治療剤、アテローム性動脈硬化症治療剤、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤として有用である。

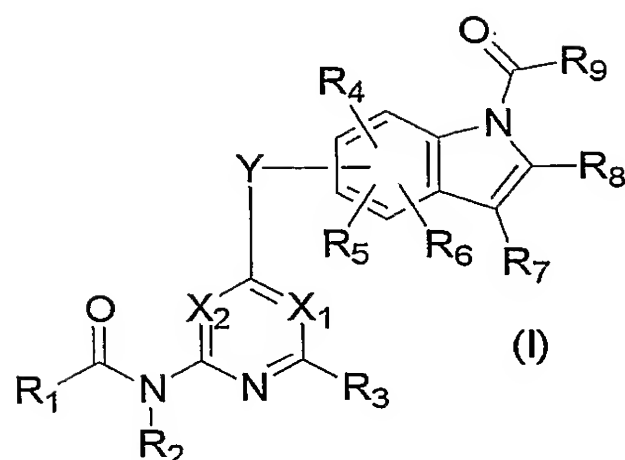
## [ 0 5 3 4 ]

なお、本発明に係る化合物を抗腫瘍剤として用いる場合、腫瘍として、例えば 膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、血液癌または卵巣癌が挙げられ、特に胃癌、大腸癌、前立腺癌または腎癌が好ましい。



## 請求の範囲

## 1. 一般式

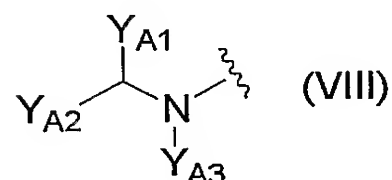


[式中、 $X_1$ は窒素原子または式 $-CR_{10}=$ で表される基を意味する；

- 5  $X_2$ は窒素原子または式 $-CR_{11}=$ で表される基を意味する；ただし、 $X_1$ および  
 $X_2$ は同時に窒素原子を表さない；

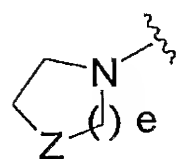
$Y$ は酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式 $-NR_Y-$  ( $R_Y$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

- 10  $R_1$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい  
 $C_{6-10}$ アリールオキシ基、式 $-NR_{12a}R_{12b}$ で表される基、式



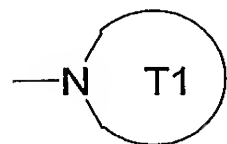
{式中、 $Y_{A1}$ および $Y_{A2}$ はそれぞれ独立して式 $-A_{10}-A_{11}-A_{12}$  [ $A_{10}$ は単  
 結合または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $A_{11}$ は単  
 結合、酸素原子、カルボニル基またはスルホニル基を意味する； $A_{12}$ は水素原子、

- 15  $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアル  
 キル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、式 $-NR_{A10}R_{A11}$ 、  
 式 $-OR_{A12}$  ( $R_{A10}$ 、 $R_{A11}$ および $R_{A12}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$   
 アルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。) で表される基または式



- 20 (式中、 $e$ は1または2を意味する； $Z$ は酸素原子、式 $-CR_{x7}R_{x8}-$ または式

—NR<sub>x9</sub>—で表される基を意味する；R<sub>x7</sub>、R<sub>x8</sub>およびR<sub>x9</sub>はそれぞれ独立して水素原子、水酸基またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基を意味する；Y<sub>A3</sub>は水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。} で表される基または式



5

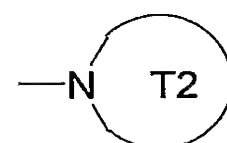
(式中、T1は置換基を有していてもよく、環内にXを有していてもよい5～10員芳香族ヘテロ環または置換基を有していてもよく、環内にXを有していてもよい3～10員ヘテロ環を意味する。) で表される基を意味する；

10

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、式—CO—R<sub>13</sub>で表される基、式—NR<sub>14</sub>—CO—R<sub>13</sub>で表される基、式—SO<sub>2</sub>—R<sub>15</sub>で表される基、式—NR<sub>14</sub>—SO<sub>2</sub>—R<sub>15</sub>で表される基または式—NR<sub>16a</sub>R<sub>16b</sub>で表される基を意味する；

15

R<sub>9</sub>は式—NR<sub>16a</sub>R<sub>16b</sub>で表される基または式

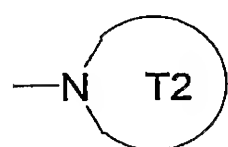


(T2は置換基を有していてもよい5～10員芳香族ヘテロ環または置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環を意味する。) で表される基を意味する；

20

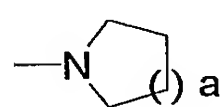
R<sub>12a</sub>およびR<sub>12b</sub>はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を意味する；

- 5  $R_{13}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環式基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ基、式—N
- $R_{12a} R_{12b}$ で表される基または式



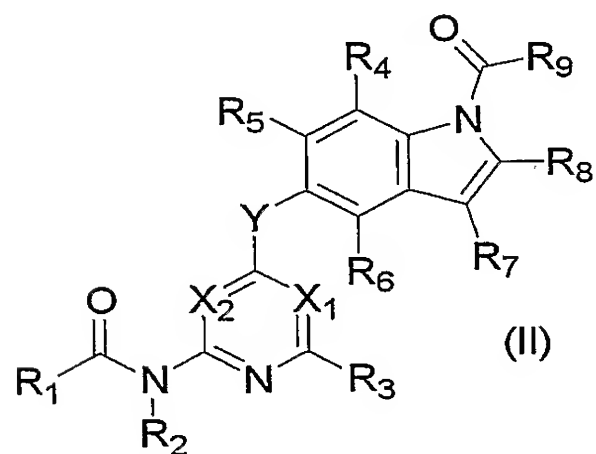
- 10 (T2は置換基を有していてもよい5～10員芳香族ヘテロ環または置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環を意味する。)で表される基を意味する；
- $R_2$ および $R_{14}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基または式—CO— $R_{13}$ で表される基を意味する；
- 15  $R_{15}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環式基を意味する；
- 20  $R_{16a}$ および $R_{16b}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員ヘテロ環式
- 25 基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する；

Xは酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルホニル基、式 $-CR_{X1}R_{X2}-$ で表される基または式 $-NR_{X3}-$ で表される基を意味する； $R_{X1}$ 、 $R_{X2}$ および $R_{X3}$ はそれぞれ独立して水素原子または式 $-A_1-A_2-A_3$  [ $A_1$ および $A_2$ はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基またはカルボニル基を意味する； $A_3$ は水素原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、式 $-NR_{A1}R_{A2}$ 、式 $-OR_{A3}$  ( $R_{A1}$ 、 $R_{A2}$ および $R_{A3}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基または置換基を有していてもよい式



(式中、aは1または2を意味する。)で表される基を意味する。]で表される基を意味する。)で表される化合物(ただし、N1-シクロプロピル-5-((2-((2-クロロエチルアミノ)カルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドは除く)もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 2. 一般式



〔式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ および $R_9$ は前記請求項1記載の $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ および $R_9$ と同意義を意味する〕で表される化合物（ただし、N1-シクロプロピル-5-((2-((2-クロロエチルアミノ)カルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミドは除く）もしくはその塩またはそれらの水和物。

3. Yが酸素原子、式—NH—で表される基または式—N(CH<sub>3</sub>)—で表される基である請求項1または2記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

4. Yが酸素原子である請求項1または2記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5. X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>のいずれか一方が式—CH=で表される基であり、他方が窒素原子である請求項1～4いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

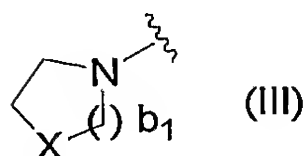
6. X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>がともに式—CH=で表される基である請求項1～4いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

7. R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>およびR<sub>8</sub>が水素原子であり、R<sub>7</sub>が水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基である請求項1～6いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

8. R<sub>9</sub>が式—NHR<sub>17</sub>（式中、R<sub>17</sub>は置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基を意味する。）で表される基である請求項1～7いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

9. R<sub>9</sub>が式—NR<sub>18a</sub>R<sub>18b</sub>（式中、R<sub>18a</sub>およびR<sub>18b</sub>はそれぞれ独立してC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。）で表される基である請求項1～7いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10. R<sub>9</sub>が式



（式中、b<sub>1</sub>は1または2を意味する；Xは前記請求項1記載のXと同意義を意味する。）で表される基である請求項1～7いずれか1項記載の化合物もしくはそ

の塩またはそれらの水和物。

1 1.  $R_9$ が式 $-NHR_{19}$  (式中、 $R_{19}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基を意味する。) で表される基である請求項1～7いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

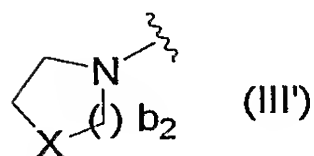
1 2.  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ および $R_8$ がすべて水素原子である請求項1～11いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

1 3.  $R_2$ が水素原子である請求項1～12いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

1 4.  $R_9$ が式 $-NHR_{20}$  (式中、 $R_{20}$ はメチル基、エチル基またはシクロプロピル基を意味する。) で表される基である請求項1～13いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

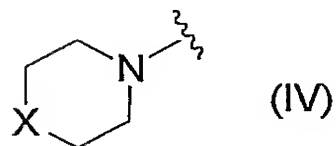
1 5.  $R_9$ が式 $-NH(CH_3)$  で表される基である請求項1～13いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

1 6.  $R_1$ が、置換基を有していてもよい式



(式中、 $b_2$ は0、1または2を意味する；Xは前記請求項1記載のXと同意義を意味する。) で表される基である請求項1～15いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

1 7.  $R_1$ が式

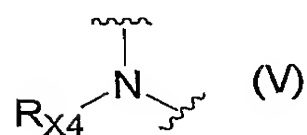


(式中、Xは前記請求項1記載のXと同意義を意味する。) で表される基である請求項1～16いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

1 8. 式(IV)において、Xが酸素原子である請求項17記載の化合物も

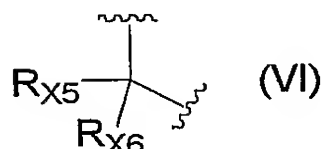
しくはその塩またはそれらの水和物。

19. 式 (I V) において、X が式

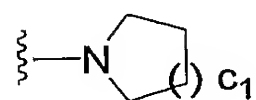


{式中、 $\text{R}_{\text{X}4}$  は水素原子または式  $-\text{A}_4-\text{A}_5-\text{A}_6$  [ $\text{A}_4$  および  $\text{A}_5$  はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基またはカルボニル基を意味する； $\text{A}_6$  は水素原子、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基、式  $-\text{NR}_{\text{A}4}\text{R}_{\text{A}5}$ 、式  $-\text{OR}_{\text{A}6}$  ( $\text{R}_{\text{A}4}$ 、 $\text{R}_{\text{A}5}$  および  $\text{R}_{\text{A}6}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基を意味する。} で表される基である請求項 17 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20. 式 (I V) において、X が式



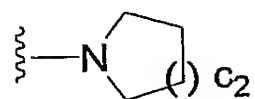
{式中、 $\text{R}_{\text{X}5}$  および  $\text{R}_{\text{X}6}$  はそれぞれ独立して水素原子または式  $-\text{A}_7-\text{A}_8-\text{A}_9$  [ $\text{A}_7$  および  $\text{A}_8$  はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基またはカルボニル基を意味する； $\text{A}_9$  は水素原子、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基、式  $-\text{NR}_{\text{A}7}\text{R}_{\text{A}8}$ 、式  $-\text{OR}_{\text{A}9}$  ( $\text{R}_{\text{A}7}$ 、 $\text{R}_{\text{A}8}$  および  $\text{R}_{\text{A}9}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基または式



(式中、 $\text{c}_1$  は 0、1 または 2 を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基を意味する。} で表される基である請求項 17 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

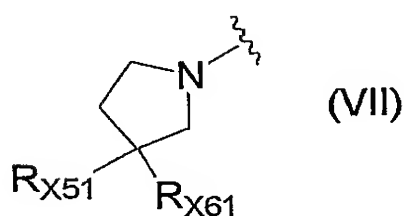
21. 式 (V I) において、 $\text{R}_{\text{X}5}$  および  $\text{R}_{\text{X}6}$  のいずれか一方が水酸基であり、他方が水素原子または  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基である請求項 20 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

22. 式(VI)において、 $R_{x5}$ および $R_{x6}$ のいずれか一方が水素原子であり、他方が式

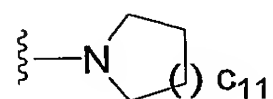


(式中、 $c_2$ は1または2を意味する。)で表される基である請求項20記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

23.  $R_1$ が式

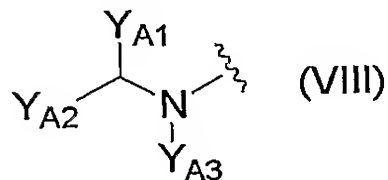


{式中、 $R_{x51}$ および $R_{x61}$ はそれぞれ独立して水素原子または式 $-A_{71}-A_{81}-A_{91}$  [ $A_{71}$ および $A_{81}$ はそれぞれ独立して単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基またはカルボニル基を意味する； $A_{91}$ は水素原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、式 $-NR_{A71}R_{A81}$ 、式 $-OR_{A91}$  ( $R_{A71}$ 、 $R_{A81}$ および $R_{A91}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)]で表される基または式



(式中、 $c_{11}$ は0、1または2を意味する。)で表される基を意味する。]で表される基を意味する。}で表される基である請求項1～16いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

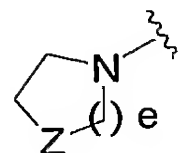
24.  $R_1$ が式



{式中、 $Y_{A1}$ および $Y_{A2}$ はそれぞれ独立して式 $-A_{10}-A_{11}-A_{12}$  [ $A_{10}$ は単結合または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $A_{11}$ は単

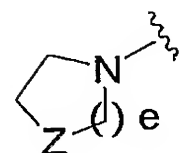


結合、酸素原子、カルボニル基またはスルホニル基を意味する； $A_{12}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、式 $-NR_{A10}R_{A11}$ 、式 $-OR_{A12}$  ( $R_{A10}$ 、 $R_{A11}$ および $R_{A12}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。) で表される基または式



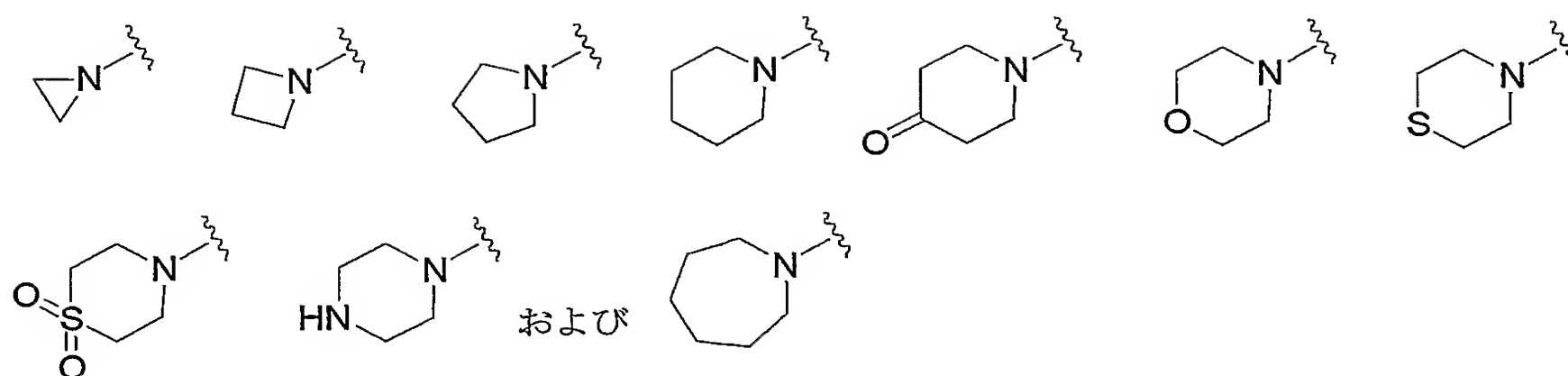
(式中、 $e$ は1または2を意味する； $Z$ は酸素原子、式 $-CR_{X7}R_{X8}-$ または式 $-NR_{X9}-$ で表される基を意味する； $R_{X7}$ 、 $R_{X8}$ および $R_{X9}$ はそれぞれ独立して水素原子、水酸基または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基を意味する； $Y_{A3}$ は水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。} で表される基である請求項1～15いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

25. 式(VIII)において、 $Y_{A1}$ および $Y_{A2}$ のいずれか一方が水素原子であり、他方が式 $-(CH_2)_2-A_{13}-A_{14}$  [ $A_{13}$ は単結合、カルボニル基またはスルホニル基を意味する； $A_{14}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、式 $-NR_{A13}R_{A14}$  ( $R_{A13}$ および $R_{A14}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。) で表される基または式



(式中、 $e$ および $Z$ は前記請求項24に記載の $e$ および $Z$ と同意義を意味する。) を意味する。] で表される基を意味する。} で表される基であり、 $Y_{A3}$ が水素原子である請求項24記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

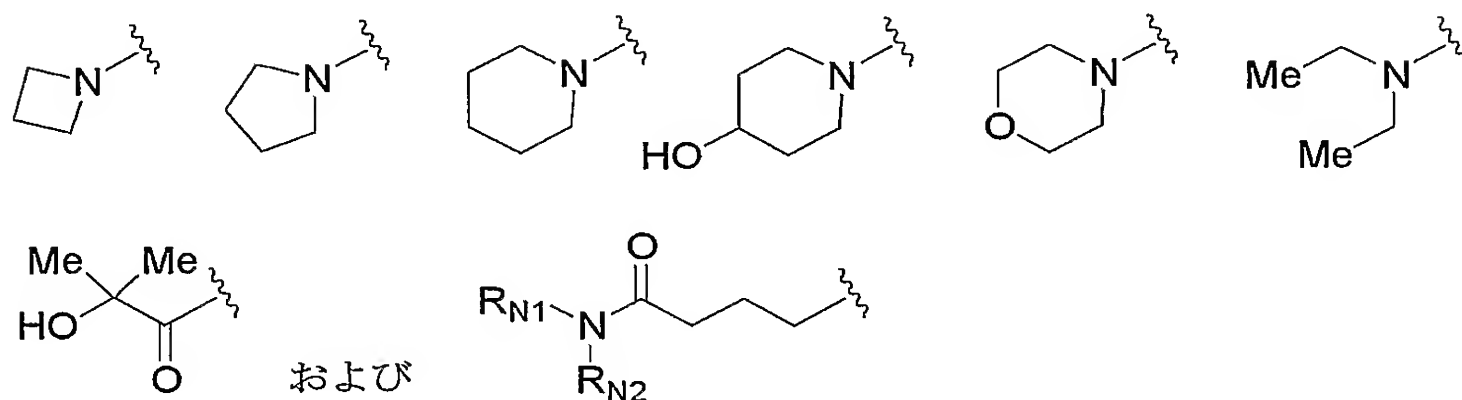
26.  $R_1$ が、置換基群 $\alpha$ から選ばれる置換基を有していてもよい式



で表される基から選ばれるいずれか1の基である、請求項1～15いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

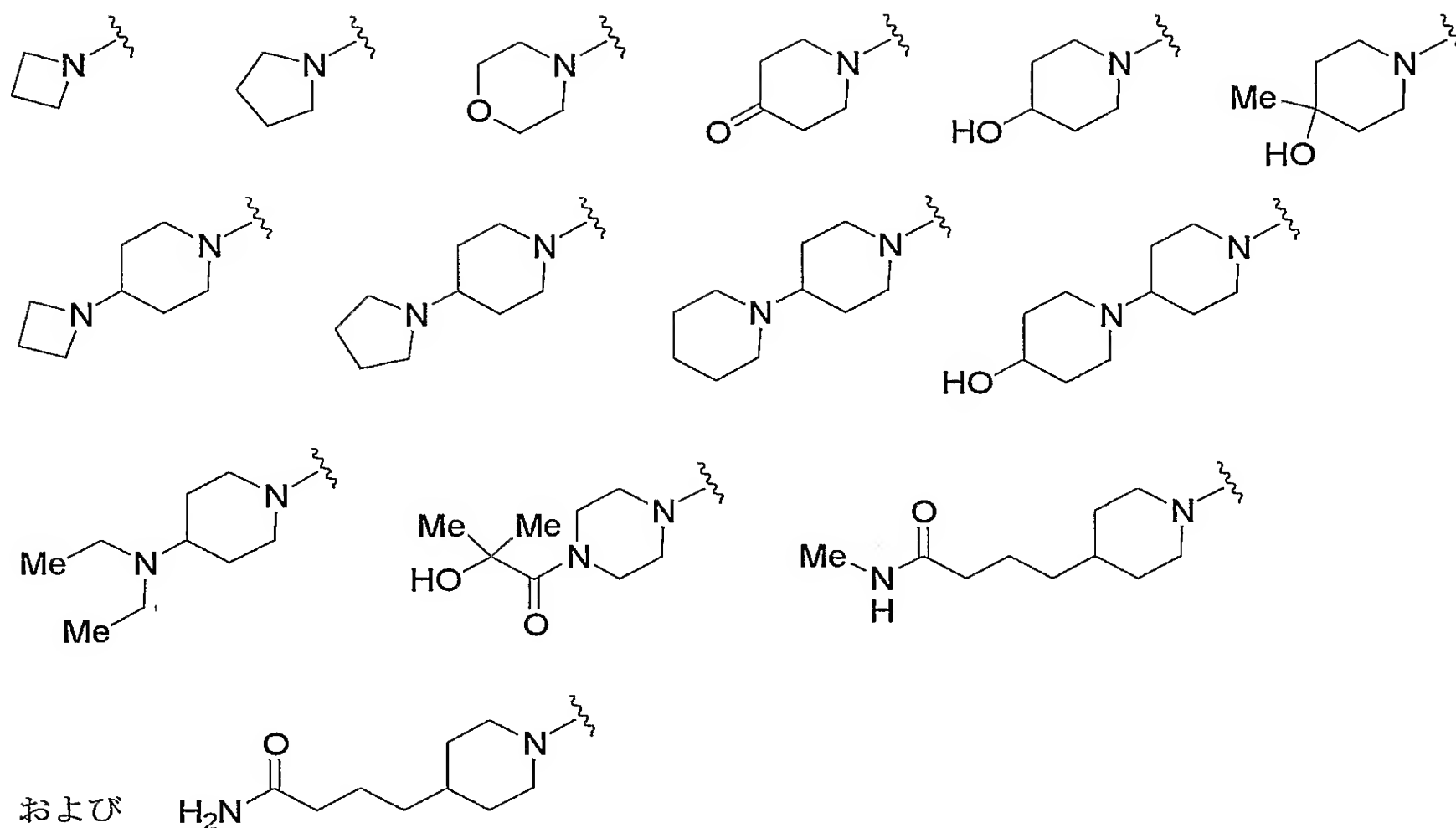
[置換基群  $\alpha$ ]

- 5 ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、式



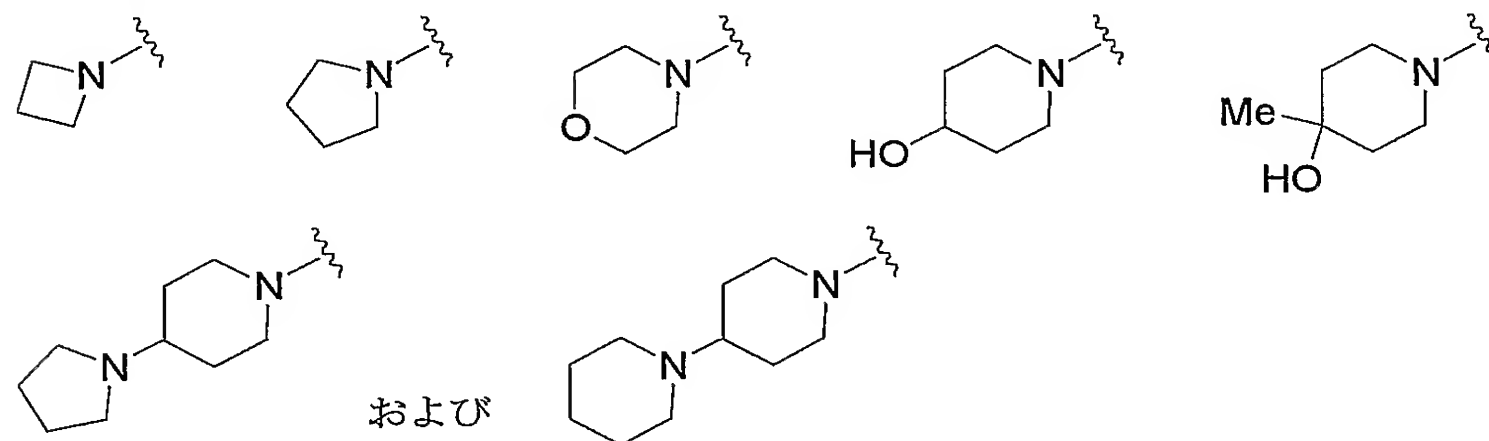
で表される基（式中、 $R_{N1}$ および $R_{N2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）。

- 10 27.  $R_1$ が式



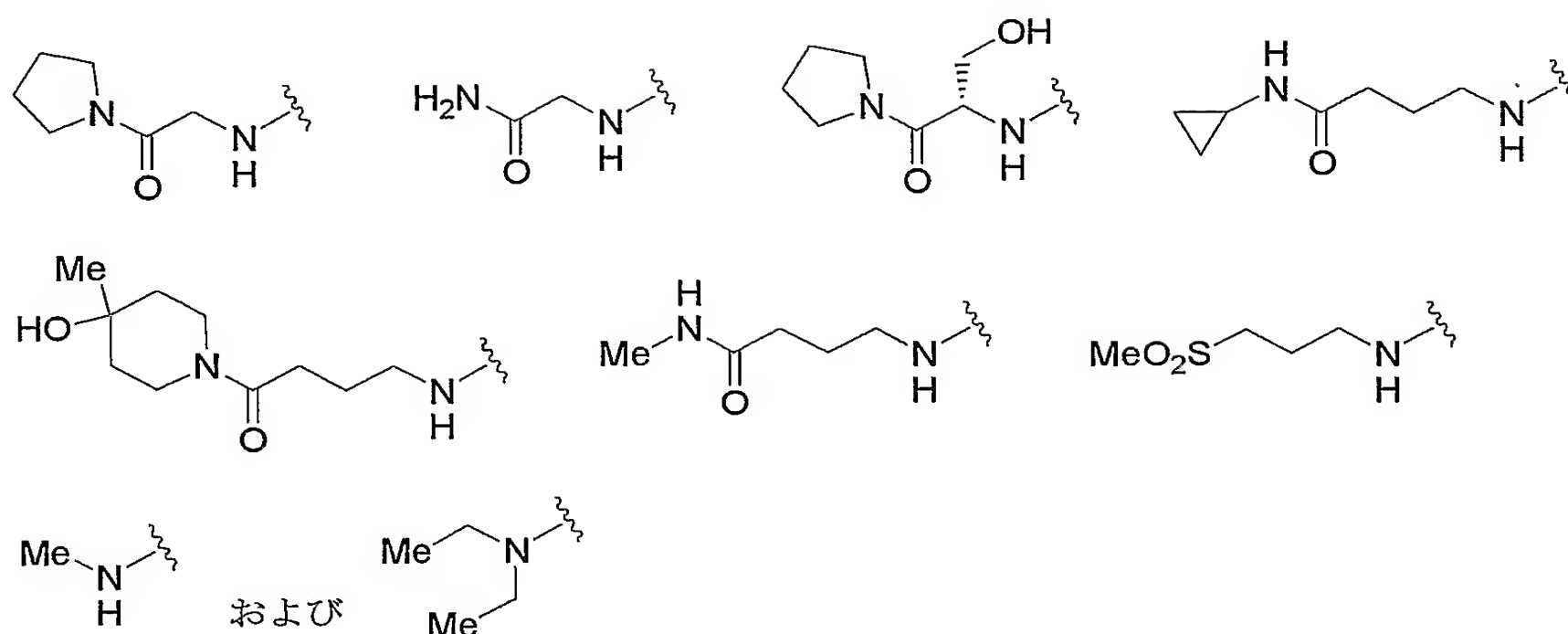
で表される基から選ばれるいずれか 1 の基である、請求項 1 ～ 15 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

28.  $R_1$  が式



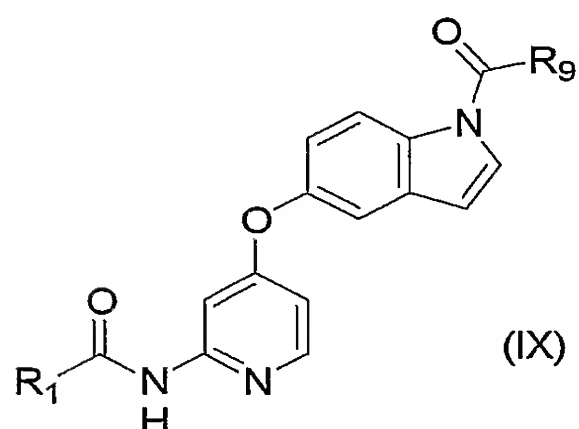
で表される基から選ばれるいずれか 1 の基である、請求項 1 ～ 15 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

29.  $R_1$  が式



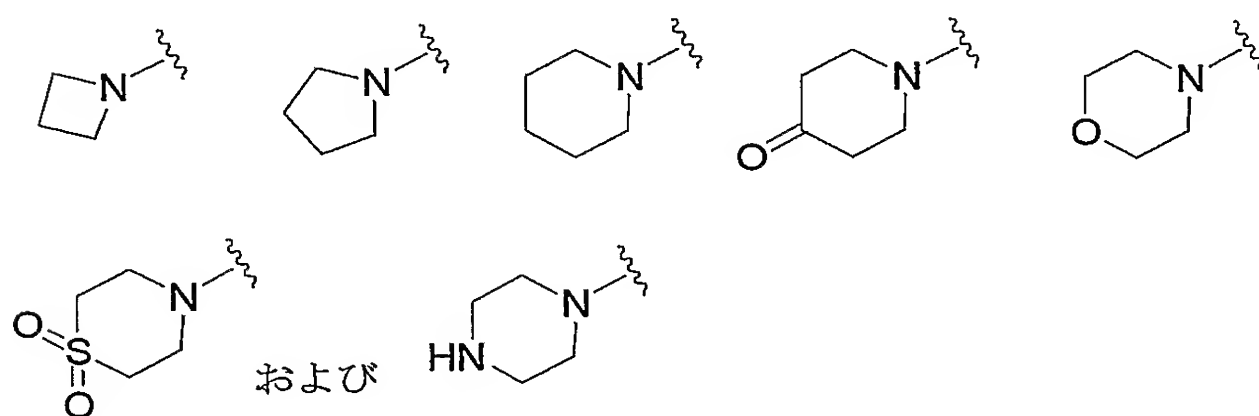
で表される基から選ばれるいずれか 1 の基である、請求項 1 ～ 15 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

### 30. 一般式



5

[式中、R<sub>1</sub>は、置換基群βから選ばれる置換基を有していてもよい式

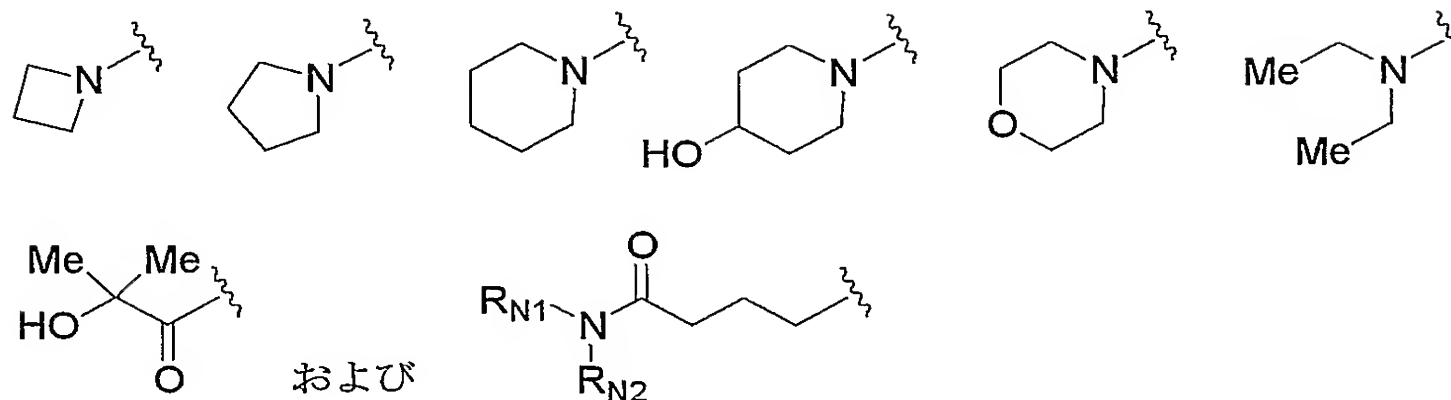


で表される基から選ばれるいずれか 1 の基を意味する；R<sub>9</sub>は式-NHR<sub>20</sub>（式中、R<sub>20</sub>はメチル基、エチル基またはシクロプロピル基を意味する。）で表される基を意味する。]で表される請求項 1 または 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10

[置換基群  $\beta$ ]

水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、式



で表される基（式中、 $R_{N1}$ および $R_{N2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）。

## 31. 化合物が

(1) N1-エチル-5-(2-((メトキシルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリミジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(2) 5-(6-(3-(3-ジエチルアミノプロピルアミノ)ウレイド)ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(3) 5-(6-(((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(4) 5-(6-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(5) 5-(2-(3-((1R)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(6) 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メ

チルアミド、

(7) 5-(2-(3-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

5 (8) 5-(2-(3-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(9) 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

10 (10) 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイル-3-メチルブチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(11) 5-(2-(3-カルバモイルメチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

15 (12) 5-(2-(3-シクロプロピルカルバモイルメチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(13) 5-(2-(3-((1S)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

20 (14) 5-(2-(3-((1R)-1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

25 (15) (2S)-2-(3-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピリジン-2-イル)ウレイド)-1,5-ペンタンジカルボン酸 ジアミド、

(16) (2S)-2-(3-(4-(1-メチルカルバモイル-1H-イン

ドールー 5-イルオキシ) ピリジン-2-イル) ウレイド) スクシナミド、

(17) 5-(2-(3-((1S)-1-シクロプロピルカルバモイル-2-ヒドロキシエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

5 (18) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(19) 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

10 (20) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(21) 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

15 (22) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) -2-オキソエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

20 (23) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-(モルホリン-4-イル) -2-オキソエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(24) 5-(2-(3-(2-シクロプロピルカルバモイルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

25 (25) 5-(2-(3-(3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル) プロ

ピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(26) 5-(2-(3-(3-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(27) N1-エチル-5-(2-(((2-エトキシエチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(28) N1-メチル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(29) N1-メチル-5-(2-((3-(ジエチルアミノ) プロピルアミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(30) N1-メチル-5-(2-(((3-(4-ヒドロキシピペリジノ) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(31) N1-メチル-5-(2-(((3-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(32) 5-(2-(3-(4-オキソ-4-(ピロリジン-1-イル) ブチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(33) 5-(2-(3-(3-(シクロプロピルカルバモイル) プロピル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(34) 5-(2-(3-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-



1-イル)-4-オキソブチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(35) 5-(2-(3-(3-(ジエチルカルバモイル)プロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(36) 5-(2-(3-(3-(メチルカルバモイル)プロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(37) N1-メチル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(38) N1-メチル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(39) N1-メチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(40) N1-メチル-5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(41) 5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(42) N1-メチル-5-(2-((4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(43) 5-(2-(((4-(3-メチルカルバモイルプロピル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(44) 5-(2-(((4-(3-カルバモイルプロピル)ピペリジン-1-

イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

5 (45) 5-(2-((4-((ピロリジン-1-イル) カルボニル) ピペリジン-1-イル) カルボニルアミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(46) N1-メチル-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

10 (47) N1-メチル-5-(2-(((4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

(48) N1-メチル-5-(2-((4-エチルピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

15 (49) N1-メチル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(50) N1-メチル-5-(2-((3-メチルスルホニルプロピルアミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (51) N1-メチル-5-(2-((4-(2-ジメチルアミノアセチル) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

25 (52) N1-メチル-5-(2-((4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(53) N4-(4-(1-(メチルアミノ) カルボニル-1H-5-インド

リル) オキシ-2-ピリジル) -4-モルホリンカルボキサミド、

(54) N1-メチル-5-(2-((1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

5 (55) 5-(2-(3-((1R) -1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

10 (56) 5-(2-(3-((1S) -1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(57) 5-(2-(3-((1R) -1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

15 (58) 5-(2-(3-((1S) -1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(59) 5-(2-(3-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) -2-オキソエチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

20 (60) N1-エチル-5-(2-(((1-メチル-4-ピペリジル) メチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

25 (61) N1-エチル-5-(2-(((2-(ジエチルアミノ) エチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(62) N1-エチル-5-(2-(((2-(モルホリン-4-イル) エチル)

アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

5 (63) N1-エチル-5-(2-(((2-(4-ヒドロキシピペリジノ) エチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(64) N1-メチル-5-(2-(((2-(4-ヒドロキシピペリジノ) エチル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

10 (65) N1-エチル-5-(2-((3-(ジエチルアミノ) プロピルアミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(66) N1-エチル-5-(2-(((3-(モルホリン-4-イル) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

15 (67) N1-エチル-5-(2-(((3-(4-メチルピペラジーン-1-イル) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (68) N1-シクロプロピル-5-(2-(((4-(ピロリジーン-1-イル) ピペリジーン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジーン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(69) 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジーン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジーン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

25 (70) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジーン-1-イルエチル) ウレイド) ピリジーン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

(71) 5-(2-(3-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

5 (72) 5-(2-(3-(3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

(73) 5-(2-(3-((1R)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

10 (74) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド、

15 (75) N1-フェニル-5-(2-(((3-(ジエチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(76) N1-フェニル-5-(2-(((3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (77) N1-エチル-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(78) 5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

25 (79) N1-エチル-5-(2-(((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサ

ミド、

(80) N1-エチル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

5 (81) N1-エチル-5-((2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(82) N4-(4-((1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

10 (83) N1-エチル-5-(2-((1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(84) N1-エチル-5-(2-((メトキシルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

15 (85) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(86) N1-シクロプロピル-5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (87) N4-(4-(1-(シクロプロピルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(88) N1-シクロプロピル-5-(2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(89) N1-シクロプロピル-5-(2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

25 (90) N4-(4-(1-(シクロペンチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(91) 5- (2- (((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カルボン酸 シクロペンチルアミド、

5 (92) N1-シクロペンチル-5- (2- ((4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イルカルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

(93) N1- (3-メチルブチル) -5- (2- (((4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

10 (94) N1- (3-メチルブチル) -5- (2- ((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(95) N4- (4- (1- ((3-メチルブチル) アミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) -4-モルホリンカルボキサミド、

15 (96) N1- (1-エチルプロピル) -5- (2- (((4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (97) N1- (1-エチルプロピル) -5- (2- ((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(98) N4- (4- (1- ((1-エチルプロピル) アミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) -4-モルホリンカルボキサミド、

(99) N4- (4- (1- ((1-ペンチル) アミノ) カルボニル-1H-5-インドリル) オキシ-2-ピリジル) -4-モルホリンカルボキサミド、

25 (100) N1- (1-ペンチル) -5- (2- (((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-

インドールカルボキサミド、

(101) N1-(1-ペンチル)-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

5 (102) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-(((3-(ジエチルアミノ)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

10 (103) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(104) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

15 (105) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-(((3-(4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)アミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(106) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (107) N4-(4-(3-クロロ-1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(108) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

25 (109) N1-エチル-3-クロロ-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボ



キサミド、

(1 1 0) N1-エチル-3-クロロ-5-(2-(((3-(4-ヒドロキシ  
 ピペリジノ) プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-  
 1H-1-インドールカルボキサミド、

5 (1 1 1) N1-エチル-3-クロロ-5-(2-(((3-(ジエチルアミノ)  
 プロピル) アミノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-イ  
 ンドールカルボキサミド、

(1 1 2) N1, 3-ジメチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ) カ  
 ルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミ  
 10 ド、

(1 1 3) N1, 3-ジメチル-5-(2-((4-(ピロリジン-1-イル)  
 ピペリジノ) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドー  
 ルカルボキサミド、

(1 1 4) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)  
 15 カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-3-メチル-1H-1-インドー  
 ルカルボキサミド、

(1 1 5) N1-シクロプロピル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシエチル)  
 ) ピペラジン-1-イル) カルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-3-メ  
 チル-1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (1 1 6) N1-メチル-5-(2-((メチルアミノ) カルボニル) アミノ-4  
 -ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(1 1 7) N1-メチル-5-(2-((ジエチルアミノ) カルボニル) アミノ-  
 4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(1 1 8) N1-(2-プロピニル)-5-(2-((ピロリジン-1-イル) カ  
 25 ルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミ  
 ド、

(119) N1-メチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(120) N1-エチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

5 (121) N1-シクロプロピル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(122) N1-メチル-5-(2-(((4-(モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

10 (123) N1-メチル-5-(2-(((4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(124) N1-メチル-5-(2-(((4-(ジエチルアミノ) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

15 (125) N1-メチル-5-(2-(((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、および

(126) N1-プロピル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル) アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

### 32. 化合物が

(1) 5-(2-(3-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル) エチル) ウレイド) ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

25

(2) 5-(2-(3-カルバモイルメチルウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(3) 5-(2-(3-((1S)-1-ヒドロキシメチル-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-  
5 インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(4) N1-メチル-5-(2-((4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(5) 5-(2-(3-(4-オキソ-4-(ピロリジン-1-イル)ブチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸  
10 メチルアミド、

(6) 5-(2-(3-(3-(シクロプロピルカルバモイル)プロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸  
15 メチルアミド、

(7) 5-(2-(3-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-オキソブチル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-  
インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(8) 5-(2-(3-(3-(メチルカルバモイル)プロピル)ウレイド)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸  
20 メチルアミド、

(9) N1-メチル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(10) N1-メチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(11) N1-メチル-5-(2-(4-オキソピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、  
25

(12) 5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

5 (13) 5-(2-(((4-(3-メチルカルバモイルプロピル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

(14) 5-(2-(((4-(3-カルバモイルプロピル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

10 (15) N1-メチル-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

15 (16) N1-メチル-5-(2-(((4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(17) N1-メチル-5-(2-((3-メチルスルホニルプロピルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

20 (18) N4-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(19) N1-シクロプロピル-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

25 (20) 5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 エチルアミド、

(21) N1-エチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(22) N1-エチル-5-((2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ)-1H-1-インドールカルボキサミド、

(23) N4-(4-((1-(エチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ)-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミド、

(24) N1-シクロプロピル-5-(2-((ピロリジン-1-イルカルボニル)アミノ)-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(25) N1-メチル-3-クロロ-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(26) N1-メチル-5-(2-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(27) N1-メチル-5-(2-((ジエチルアミノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(28) N1-(2-プロピニル)-5-(2-((ピロリジン-1-イル)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(29) N1-メチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(30) N1-エチル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(31) N1-シクロプロピル-5-(2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(32) N1-メチル-5-(2-(((4-(モルホリン-4-イル)ピペリジ

ン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-  
インドールカルボキサミド、

(33) N1-メチル-5-(2-(((4-(アゼチジン-1-イル) ピペリジ  
ン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-  
5 インドールカルボキサミド、

(34) N1-メチル-5-(2-(((4-(ジエチルアミノ) ピペリジン-1  
-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-インド  
ールカルボキサミド、

(35) N1-メチル-5-(2-(((4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-  
10 イル) ピペリジン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ)  
-1H-1-インドールカルボキサミド、および

(36) N1-プロピル-5-(2-(ピロリジン-1-イルカルボニル) アミ  
ノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミドから選ばれる  
いずれか1の化合物である、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれら  
15 の水和物。

### 33. 化合物が

(1) 5-(2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) カ  
ルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-インドール-1-カル  
ボン酸 メチルアミド、

20 (2) N1-メチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル)  
アミノ-4-ピリジル) オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

(3) N1-メチル-5-(2-(((4-(ピロリジン-1-イル) ピペリジ  
ン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-  
インドールカルボキサミド、

25 (4) N1-メチル-5-(2-(((4-(ピペリジン-1-イル) ピペリジ  
ン-1-イル) カルボニル) アミノ) ピリジン-4-イルオキシ) -1H-1-

インドールカルボキサミド、および

(5) N4-(4-(1-(メチルアミノ)カルボニル-1H-5-インドリル)オキシ-2-ピリジル)-4-モルホリンカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

34. 請求項1～33いずれか1項記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

35. 請求項1～33いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤。

36. 請求項1～33いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害剤。

37. 請求項1～33いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗腫瘍剤。

38. 腫瘍が膵臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、血液癌または卵巣癌である請求項37記載の抗腫瘍剤。

39. 請求項1～33いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管腫治療剤。

40. 請求項1～33いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする癌転移抑制剤。

41. 請求項1～33いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤。

42. 請求項1～33いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする炎症性疾患治療剤。

43. 炎症性疾患が変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾癬または遅延性

過敏反応である請求項 4 2 記載の炎症性疾患治療剤。

4 4. 請求項 1 ～ 3 3 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とするアテローム性動脈硬化治療剤。

5 4 5. 請求項 1 ～ 3 3 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を患者に投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

4 6. 血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための請求項 1 ～ 3 3 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。



## SEQUENCE LISTING

<110> Eisai Co., Ltd.

<120> Nitrogen-containing aromatic derivatives

<130> FP03-0088-00

<150> JP 2002-253,123

<151> 2002-08-30

<150> US 60/464,690

<151> 2003-04-22

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 1

ccggatccat gaactttctg ctg

23

<210> 2

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 2

gtgaattctg tatcgatcgt t

21

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10964

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 403/12, 405/14, 409/14, A61K31/4439,  
31/4545, 31/496, 31/506, 31/5377, A61P9/10, 17/06, 19/02,  
27/02, 29/00, 35/00, 35/04, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 403/12, 405/14, 409/14, A61K31/4439,  
31/4545, 31/496, 31/506, 31/5377, A61P9/10, 17/06, 19/02,  
27/02, 29/00, 35/00, 35/04, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2003  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2003 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS/REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 02/32872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), Claims 1, 2, 6, 9; example 214 & AU 200195986 A & NO 200301731 A	1-31, 34-44, 46 32, 33

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
01 December, 2003 (01.12.03)

Date of mailing of the international search report  
16 December, 2003 (16.12.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/10964

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 45

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 45 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 403/12, 405/14, 409/14,  
A61K31/4439, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/5377, A61P9/10,  
17/06, 19/02, 27/02, 29/00, 35/00, 35/04, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 401/14, 403/12, 405/14, 409/14,  
A61K31/4439, 31/4545, 31/496, 31/506, 31/5377, A61P9/10,  
17/06, 19/02, 27/02, 29/00, 35/00, 35/04, 43/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年  
日本国公開実用新案公報 1971-2003年  
日本国実用新案登録公報 1996-2003年  
日本国登録実用新案公報 1994-2003年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/32872 A1 (エーザイ株式会社) 2002.04.25	1-31, 34-44,
A	請求項1, 2, 6, 9、実施例214参照 & AU 200195986 A & NO 200301731 A	46 32, 33

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.12.03

国際調査報告の発送日

16.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4C 3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 45 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲45は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。